



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją**  
**leku Lynparza (olaparyb)**  
**we wskazaniu:**

w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów  
z przerzutowym [redacted]  
[redacted] gruczolakerakiem trzustki z obecnością mutacji  
w genach BRCA 1/2 (ICD-10 C25.0, C25.1, C25.2, C.25.3,  
C25.5, C25.6, C25.7, C25.8, C25.9)”

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4231.18.2022

Data ukończenia: 19.05.2022 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane określone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (AstraZeneca AB).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (AstraZeneca AB) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (AstraZeneca AB).

Dane określone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy).

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (nie dotyczy).

Dane określone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>ADRs</b>	działania niepożądane (ang. adverse drug reactions)
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
<b>Agencja AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>AIAT</b>	aminotransferaza alaninowa
<b>ALP</b>	fosfataza alkaliczna
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>APD</b>	analiza Problemu Decyzyjnego
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>ASCO</b>	Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (American Society of Clinical Oncology)
<b>AspAT</b>	aminotransferaza asparaginianowa
<b>ASR</b>	wskaźnik standaryzowany do wieku (ang. age-standardized rate)
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB/BIA</b>	analiza wpływu na budżet
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>BMI</b>	wskaźnik masy ciała (ang. Body Mass Index)
<b>BRCA</b>	gen podatności na raka piersi (ang. breast cancer susceptibility gene)
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. confidence interval)
<b>CR</b>	całkowita odpowiedź na leczenie (ang. complete response)
<b>CRTH</b>	chemioradioterapia
<b>CT</b>	tomografia komputerowa (ang. computed tomography)
<b>CUA</b>	analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DCR</b>	wskaźnik kontroli choroby (ang. disease control rate)
<b>ECOG-PS</b>	skala sprawności pozwalająca określić stan ogólny i jakość życia pacjenta z chorobą nowotworową (ang. Eastern Cooperative Oncology Group - Performance Status)
<b>EGFR</b>	receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. epidermal growth factor receptor)
<b>EKG</b>	badanie elektrokardiograficzne
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>EORTC</b>	European Organization for Research and Treatment of Cancer
<b>EPC</b>	European Pancreatic Club
<b>EQ-5D</b>	kwestionariusz oceny jakości życia (ang. Euro-Quality of Life Questionnaire)
<b>ESMO</b>	European Society for Medical Oncology
<b>FACT</b>	Kwestionariusz oceny jakości życia pacjentów poddanych leczeniu przeciwnowotworowemu (ang. Functional Assessment of Cancer Therapy)
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
<b>FOLFIRI</b>	schemat chemioterapii z zastosowaniem: irynotekanu, folinianu wapnia, fluorouracylu,
<b>FOLFIRINO X</b>	schemat chemioterapii z zastosowaniem: oksaliplatyny, irynotekanu, folinianu wapnia, fluorouracylu
<b>FOLFOX</b>	schemat chemioterapii z zastosowaniem: oksaliplatyny, leukoworyny, fluorouracylu
<b>G-BA</b>	Gemeinsame Bundesausschuss

<b>GEMOX</b>	Schemat chemioterapii: gemcytabina + oksaliplatyna
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HR</b>	iloraz hazardów, ryzyko względne, hazard względny, współczynnik ryzyka, wskaźnik ryzyka (ang. hazard ratio)
<b>HRQoL</b>	jakość życia warunkowana stanem zdrowia (ang. health-related quality of life)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
<b>IAP</b>	International Association of Pancreatology
<b>ICD</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
<b>IHBA</b>	International Hepato-Pancreato-Biliary Association
<b>IL</b>	interleukina
<b>IQR</b>	przedział międzykwartyłowy (ang. interquartile range)
<b>IQWiG</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>KRN</b>	Krajowy Rejestr Nowotworów
<b>LCI</b>	dolna granica przedziału ufności (ang. Lower Confidence Interval)
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
<b>LY</b>	lata życia (ang. life years)
<b>MD</b>	różnica średnich (ang. mean difference)
<b>MTD</b>	maksymalna dawka tolerowana (ang. maximum tolerated dose)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>N</b>	Liczebność próby (grupy badanej lub kontrolnej) w badaniu klinicznym
<b>n</b>	Liczba pacjentów, u których wystąpił analizowany punkt końcowy
<b>NCCN</b>	National Comprehensive Cancer Network
<b>NCI</b>	National Cancer Institute
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NOS</b>	skala oceny nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną (ang. Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale)
<b>OLA</b>	olaparyb
<b>OR</b>	iloraz szans (ang. odds ratio)
<b>ORR</b>	wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ang. Objective Response Rate)
<b>OS</b>	przeżycie całkowite (ang. Overall survival)
<b>p</b>	wartość p (współczynnik istotności statystycznej)
<b>p.o.</b>	doustnie (łac. per os)
<b>PARP</b>	polimeraza poli-ADP-rybozy (ang. Poly (ADP-Ribose) Polymerase)
<b>PBAC</b>	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
<b>pCODR</b>	pan-Canadian Oncology Drug Review
<b>PFS</b>	przeżycie wolne od progresji (ang. Progression-Free Survival)
<b>PHARMAC</b>	Pharmaceutical Management Agency
<b>PICO</b>	populacja, interwencja wnioskowana, komparator, wynik (ang. Population, Intervention, Comparator, Outcome)
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PLC</b>	placebo
<b>PO</b>	poziom odpłatności

<b>PR</b>	częściowa odpowiedź na leczenie (ang. partial response)
<b>PSA</b>	probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. Probabilistic Sensitivity Analysis)
<b>PTG-e</b>	Polskie Towarzystwo Gastroenterologii
<b>PTOK</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>PUO</b>	Polska Unia Onkologii
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
<b>RB</b>	korzyść względna (ang. relative benefit)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
<b>RD</b>	bezwzględna różnica między ryzykiem w grupie kontrolnej i ryzykiem w grupie eksperymentalnej (ang. risk difference)
<b>RDTL</b>	ratunkowy dostęp do technologii lekowych (ang. Response Evaluation Criteria In Solid Tumours)
<b>RECIST</b>	kryteria odpowiedzi na leczenie w przypadku guzów litych (ang. Response Evaluation Criteria In Solid Tumours)
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 74)
<b>RR</b>	ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
<b>RTG</b>	badanie rentgenowskie
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
<b>SE</b>	błąd standardowy (ang. standard error)
<b>SIGN</b>	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>TDT</b>	czas do przerwania leczenia (ang. time to discontinuation of treatment)
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>TFST</b>	czas przeżycia do pierwszej kolejnej terapii lub zgonu (ang. time to first subsequent therapy or death)
<b>TK</b>	Tomografia komputerowa
<b>TSST</b>	czas przeżycia do drugiej kolejnej terapii przeciwnowotworowej (ang. time to second subsequent therapy)
<b>UCI</b>	górną granicą przedziału ufności (ang. upper confidence interval)
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>UE</b>	Unia Europejska
<b>UEG</b>	United European Gastroenterology
<b>UICC</b>	Union for International Cancer Control
<b>UPRL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>USG</b>	Badanie ultrasonograficzne
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r., poz. 463 z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793, z późn. zm.)
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WGO</b>	World Gastroenterology Organization
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)

**WLF**

wysokość limitu finansowania

**Wytyczne  
AOTMiT**

Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>7</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>9</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>10</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	10
2.2. Kompletność dokumentacji .....	10
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>11</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	11
3.1.1. Informacje podstawowe .....	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	11
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	12
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	13
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	13
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	14
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie .....	14
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji .....	15
3.2. Problem zdrowotny .....	16
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	18
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	18
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	18
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	23
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	23
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	23
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>26</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	26
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	26
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	27
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	27
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	28
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	31
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	33
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	34
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	34
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	34
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	39
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	41
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	41

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	41
4.3.	Komentarz Agencji .....	41
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>44</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	44
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	44
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	45
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	47
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	47
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	48
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	48
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	52
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	54
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	54
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	55
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	56
5.4.	Komentarz Agencji .....	56
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>58</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	58
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	58
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	58
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	60
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	60
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	61
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	62
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	62
6.4.	Komentarz Agencji .....	62
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>64</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>65</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>66</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>68</b>
<b>11.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>71</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>74</b>
<b>13.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA .....</b>	<b>75</b>
<b>14.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>76</b>
<b>15.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>78</b>



## 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 15.03.2022 r.  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.3590.2021.21.KKL  
PLR.4500.3591.2021.21.KKL

---

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- 

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
    - Lynparza (olaparyb), tabletki powlekane, 150 mg, 56, tabl., kod GTIN: 05000456031318
    - Lynparza (olaparyb), tabletki powlekane, 100 mg, 56, tabl., kod GTIN: 05000456031325
  - Wnioskowane wskazanie:  
w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z przerzutowym [REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji w genach BRCA 1/2  
(ICD-10 C25.0, C 25.1, C 25.2, C 25.3, C 25.5, C 25.7, C 25.8, C 25.9)”
- 

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
- 

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
- 

Proponowana cena zbytu netto:

- Lynparza (olaparyb), tabletki powlekane, 150 mg, 56, tabl., kod GTIN: 05000456031318 – [REDAKTOWANE]
  - Lynparza (olaparyb), tabletki powlekane, 100 mg, 56, tabl., kod GTIN: 05000456031325 – [REDAKTOWANE]
- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

[REDAKTOWANE]

---

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
  - analiza ekonomiczna
  - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
  - analiza racjonalizacyjna
  - analiza problemu decyzyjnego
- 

Podmiot odpowiedzialny

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Szwecja

---

Wnioskodawca

AstraZeneca AB  
Szwecja, S151 85, Södertälje

---

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 15.03.2022 r., znak PLR.4500.3590.2021.21.KKL i PLR.4500.3591.2021.21.KKL (data wpływu do AOTMiT 15.03.2022 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust.1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 462 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Lynparza (olaparyb), tabletki powlekane, 150 mg, 56, tabl., kod GTIN: 05000456031318;
- Lynparza (olaparyb), tabletki powlekane, 100 mg, 56, tabl., kod GTIN: 05000456031325

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 01.04.2022 r., znak OT.4231.18.2022.IT.5. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 21.05.2022 r. pismem z dnia 21.04.2022 r.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego. Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, [redacted] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, [redacted], Kraków, luty 2021- maj 2021;
- Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań. Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, [redacted] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach I linii chemioterapii, [redacted], Kraków, luty 2021- maj 2021;
- Analiza ekonomiczna. Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym [redacted] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach pierwszej linii chemioterapii, [redacted], Kraków, wrzesień 2021;
- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym [redacted] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach pierwszej linii chemioterapii, [redacted], Kraków, wrzesień 2021;
- Analiza racjonalizacyjna. Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym [redacted] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach pierwszej linii chemioterapii, [redacted], Kraków, wrzesień 2021;
- Uzupełnienie do raportu HTA dla Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, [redacted] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach pierwszej linii chemioterapii zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie Ministra Zdrowia.

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lynparza (olaparyb), tabletki powlekane, 150 mg, 56, tabl., kod GTIN: 05000456031318;</li> <li>Lynparza (olaparyb), tabletki powlekane, 100 mg, 56, tabl., kod GTIN: 05000456031325*</li> </ul>
Kod ATC	Inne leki przeciwnowotworowe, ATC: L01XK01
Substancja czynna	Olaparyb
Wnioskowane wskazanie	Zgodnie z kryteriami kwalifikacji do programu lekowego „Leczenie pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji w genach BRCA 1/2 (ICD-10 C25.0, C 25.1, C 25.2, C 25.3, C 25.5, C 25.7, C 25.8, C 25.9)”
Dawkowanie	<b>Pierwsza linia leczenia podtrzymującego w przerzutowym gruczolakoraku trzustki z mutacją gBRCA:</b> Przed rozpoczęciem leczenia produktem Lynparza w terapii podtrzymującej w pierwszej linii leczenia przerzutowego raka trzustki konieczne jest potwierdzenie występowania patogennej lub prawdopodobnie patogennej dziedzicznej mutacji w genach <i>BRCA1/2</i> ( <i>gBRCA1/2</i> ). Status mutacji <i>gBRCA1/2</i> powinien zostać określony przez laboratorium posiadające doświadczenie z użyciem walidowanego testu. Dane wykazujące kliniczną walidację testów <i>BRCA1/2</i> z tkanki guza w przypadku raka trzustki nie są obecnie dostępne.
Droga podania	Podanie doustne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Olaparyb jest silnym inhibitorem ludzkich enzymów określanymi mianem polimeraz poli-ADP-rybozy (ang. <i>poly-ADP-ribose polymerase</i>, PARP-1, PARP-2 i PARP-3) i wykazano, że hamuje on wzrost niektórych nowotworowych linii komórkowych w warunkach <i>in vitro</i> oraz wzrost guzów <i>in vivo</i>, stosowany jako jedyny lek (w monoterapii) lub w skojarzeniu z uznanymi chemioterapeutykami.</p> <p>Enzymy PARP są konieczne dla wydajnej naprawy pęknięć pojedynczej nici DNA, a istotny aspekt indukowanej przez PARP naprawy DNA wymaga, aby - po modyfikacji chromatyny - polimeraza PARP dokonała auto-modyfikacji i odłączyła się od DNA, ułatwiając w ten sposób dostęp do DNA enzymom dokonującym naprawy nici poprzez wycięcie zasad (ang. <i>base excision repair</i>, BER). Gdy olaparyb jest przyłączony do miejsca aktywnego polimerazy (PARP) związanej z DNA, uniemożliwia to odłączenie PARP i enzym ten jest zablokowany na DNA, co blokuje proces jego naprawy. W komórkach podlegających replikacji prowadzi to do pęknięć obu nici DNA, gdy widelki replikacyjne napotykną kompleks PARP-DNA. W komórkach prawidłowych naprawa metodą rekombinacji homologicznej (ang. <i>homologous recombination repair</i>, HRR) jest skuteczna w naprawianiu tych pęknięć podwójnej helisy DNA. Przy braku funkcjonalnych elementów HRR takich jak BRCA1 lub 2, pęknięcia podwójnej helisy DNA nie mogą zostać precyzyjnie ani skutecznie naprawione. W zastępstwie tego mechanizmu aktywowane są alternatywne i podatne na błędy szlaki, takie jak szlak łączenia niehomologicznych końców (ang. <i>non-homologous end joining</i>, NHEJ), co prowadzi do zwiększonej niestabilności genomu. Po pewnej liczbie rund replikacji niestabilność genomu może osiągnąć poziom wykluczający dalsze funkcjonowanie komórki, co prowadzi do obumarcia komórki nowotworowej, jako że komórki nowotworowe wykazują znaczną liczbę uszkodzeń DNA w porównaniu z komórkami prawidłowymi. Przy braku mutacji <i>BRCA1</i> lub <i>BRCA2</i> szlak HRR może być zaburzony przez inne mechanizmy, chociaż aberracja i penetracja będące przyczyną tych zaburzeń nie zostały w pełni wyjaśnione. Brak w pełni funkcjonalnego szlaku HRR jest jednym z kluczowych czynników determinujących platynowrażliwość w raku jajnika i innych nowotworach złośliwych.</p> <p>W modelach <i>in vivo</i> z dysfunkcją genu <i>BRCA1/2</i>, olaparyb podawany po leczeniu związkami platyny powodował opóźnienie progresji guza oraz zwiększenie całkowitego przeżycia w porównaniu z leczeniem samymi związkami platyny, co korelowało z okresem leczenia podtrzymującego olaparybem.</p>

\*Do obrotu dopuszczone jest także opakowanie zawierające 112 tabletek o mocy 100 mg lub 150 mg oraz zawierające 448 kapsułek twardych o mocy 50 mg<sup>1</sup> (<https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> dostęp 05.04.2022)

<sup>1</sup> Zgodnie z ChPL Lynparza, postać leku w kapsułkach twardych zarejestrowana jest tylko we wskazaniu dotyczącym raka jajnika (patrz. tab. 2)

Źródło: ChPL Lynparza

### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 grudnia 2014, EMA Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 1 października 2019
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	<p>Postać – tabletki powlekane:</p> <p><u>Rak jajnika</u></p> <p>Produkt Lynparza jest wskazany do stosowania w monoterapii w:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z zaawansowanym (w stopniu III i IV wg klasyfikacji FIGO) nabłonkowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej z obecnością mutacji <i>BRCA1/2</i> (dziedzicznej i (lub) somatycznej), u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) po ukończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na związkach platyny.</li> <li>leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. <i>high grade</i>), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny.</li> </ul> <p>Produkt Lynparza w skojarzeniu z bewacyzumabem jest wskazany w:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z zaawansowanym (w stopniu III i IV wg klasyfikacji FIGO) nabłonkowym rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości (ang. <i>high grade</i>), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) po ukończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na związkach platyny w skojarzeniu z bewacyzumabem i u których nowotwór złośliwy charakteryzuje się zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej (ang. <i>homologous recombination</i> deficytów, HRD), definiowanymi na podstawie obecności mutacji <i>BRCA1/2</i> i (lub) niestabilności genomu.</li> </ul> <p><u>Rak piersi</u></p> <p>Produkt Lynparza jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z dziedzicznymi mutacjami <i>BRCA1/2</i>, u których występuje HER2-ujemny miejscowo zaawansowany lub rozsiały rak piersi. Pacjenci powinni wcześniej otrzymać terapię antracykliną i taksanem w ramach leczenia (neo)adjuwantowego lub z powodu choroby rozsiałej, chyba że pacjenci nie kwalifikowali się do takich terapii.</p> <p>U pacjentów z rakiem piersi z obecnością receptorów hormonalnych (HR-dodatni) powinna również wystąpić progresja podczas lub po wcześniejszej terapii hormonalnej lub nie można u tych pacjentów zastosować terapii hormonalnej.</p> <p><u>Gruzołakorak trzustki</u></p> <p>Produkt Lynparza jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym gruczołakorakiem trzustki z obecnością dziedzicznych mutacji <i>BRCA1/2</i>, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii.</p> <p><u>Rak gruczołu krokowego</u></p> <p>Produkt Lynparza jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z obecnością mutacji <i>BRCA1/2</i> (dziedzicznych i/lub somatycznych), u których po wcześniej zastosowanej terapii z użyciem nowego leku o działaniu hormonalnym wystąpiła progresja choroby.</p> <p>Postać – kapsułki twarde:</p> <p>Produkt Lynparza jest wskazany do stosowania w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym nawrotowym surowicznym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. <i>high grade</i>), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją <i>BRCA</i> (dziedziczną i (lub) somatyczną), u których uzyskano odpowiedź (odpowiedź całkowitą lub odpowiedź częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny.</p>
<b>Status leku sierocego</b>	Nie
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Okresowe raporty o bezpieczeństwie (PSUR)

Źródło: ChPL Lynparza

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Lynparza był oceniany w 2020 r. we wskazaniu: rak trzustki (ICD10:C25) z obecnością mutacji w genie BRCA2, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (zlecenie w BIP Agencji nr [215/2020](#)). Szczegóły dotyczące powyższej oceny przedstawia tabela.

**Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii**

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p><b>Opinia Rady Przejrzystości nr 254/2020 z dnia 5 października 2020 r.</b></p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Lynparza (olaparib), tabletki powlekane, 150 mg, 56 tabl. we wskazaniu: rak trzustki (ICD-10: C25) z obecnością mutacji w genie BRCA2</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Głównym argumentem przemawiającym za niezasadnością finansowania, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (...) jest brak jednoznacznych dowodów naukowych skuteczności.</p>
<p><b>Opinia Agencji nr 124/2020 z dnia 9 października 2020 r.</b></p>	<p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (...) opiniuje negatywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Lynparza (olaparib) we wskazaniu: rak trzustki (ICD10: C25) z obecnością mutacji w genie BRCA2, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Mając na uwadze powyższe, dostępne dowody naukowe nie dostarczają jednoznacznych argumentów za finansowaniem w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Lynparza (olaparib), we wskazaniu: rak trzustki (ICD-10: C25) z obecnością mutacji w genie BRCA2 i w związku z tym istnieją wątpliwości, że korzyści z zastosowania produktu przewyższają ryzyka stosowania ww. technologii</p>

Ponadto, lek Lynparza podlegał ocenie Agencji także w innych wskazaniach:

- rak jajnika, jajowodu lub rak otrzewnej:
  - wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku w ramach programu lekowego: „Leczenie podtrzymujące olaparybem chorych na nawrotowego platynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)” – zlecenie w BIP Agencji nr 002/2016;
  - zaawansowany rak jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ICD-10: C56) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych – zlecenie w BIP Agencji nr 286/2019;
  - wniosek o objęcie refundacją leku Lynparza (olaparyb) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)” – zlecenie w BIP Agencji nr 48/2020;
  - wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)” – zlecenie w BIP Agencji nr 17/2022
- trójjemny rak piersi z mutacją BRCA1 (ICD-10: C50) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej – zlecenie w BIP Agencji nr 297/2020;
- rak gruczołu krokowego
  - rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (ICD-10: C61) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych – zlecenie w BIP Agencji nr 8/2021;
  - wniosek o objęcie refundacją leku Lynparza (olaparyb) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie olaparybem opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)” – zlecenie w BIP Agencji nr12/2022.

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lynparza (olaparyb), tabletki powlekane, 150 mg, 56, tabl., kod GTIN: 05000456031318 – [redacted]</li> <li>Lynparza (olaparyb), tabletki powlekane, 100 mg, 56, tabl., kod GTIN: 05000456031325 – [redacted]</li> </ul>
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	Istniejąca: „1149.0, olaparyb”
[redacted]	[redacted]

#### 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Zgodnie z kryteriami kwalifikacji do programu lekowego „Leczenie pacjentów z przerzutowym [redacted] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji w genach BRCA 1/2 (ICD-10 C25.0, C 25.1, C 25.2, C 25.3, C 25.5, C 25.7, C 25.8, C 25.9)”
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	[redacted]
Kryteria uniemożliwiające kwalifikację	[redacted]

Czas leczenia w programie	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>
Kryteria wyłączenia z programu	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>

### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

#### Wnioskowane wskazanie

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z przerzutowym [REDACTED] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji [REDACTED] *BRCA1/2*, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii.

Rejestracja wskazania została oparta na kryteriach kwalifikacji do badania POLO (omówiono szerzej w rozdz. 4).

Zgodnie z uzasadnieniem wnioskodawcy:

Produkt Lynparza jest obecnie refundowany w populacji pacjentów z rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej z obecnością mutacji BRCA 1/2 (dziedzicznej lub somatycznej) w ramach programu lekowego B.50 „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10: C56, C57, C48)”<sup>2</sup>.

Wskazania rejestracyjne dla Lynparza obejmujące zarówno mutacje somatyczne jak i dziedziczne BRCA dotyczą leczenia raka gruczołu krokowego oraz raka jajnika (patrz rozdz. 3.1.1.2.).

#### Grupa limitowa

Wnioskowane jest zakwalifikowanie produktu leczniczego Lynparza w ocenianym wskazaniu do istniejącej grupy limitowej: „1149.0, *Olaparyb*”.

#### Kategoria refundacyjna

Wnioskowane warunki objęcia refundacją, tj. kategoria refundacyjna i poziom odpłatności, są zgodne z zapisami ustawy o refundacji.

<sup>2</sup> Obwieszczenie MZ z dnia 20 kwietnia 2020 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-kwietnia-2022-r->

**Proponowana cena**

Zaproponowana cena zbytu netto dla obu opakowań wnioskowanego leku wynosi

## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja

#### Nowotwory złośliwe trzustki (ICD-10: C25)

Nowotwory trzustki wywodzą się w około 95% z komórek tworzących część zewnątrzwydzielniczą, przede wszystkim z komórek wyściełających przewody trzustkowe; nowotwory pozostałe, wywodzące się z części wewnątrzwydzielniczej trzustki, nazywane są guzami neuroendokrynnymi trzustki (NET).

Nowotwory trzustki to najczęściej guzy lite, rzadziej mogą mieć postać zmian torbielowatych, zawierających przestrzenie płynowe. Większość nowotworów trzustki jest wybitnie złośliwa, rozrasta się w miejscu powstania i daje przerzuty. Tylko niektóre z nich, przede wszystkim nowotwory neuroendokryne i nowotwory torbielowate, mogą być łagodne, jednak część z nich może z czasem ulegać zezłośliwieniu.

Źródło: <http://onkologia.org.pl/nowotwory-trzustki/> (dostęp: 11.04.2022)

### Klasyfikacja

#### Typy morfologiczne

95% nowotworów trzustki wywodzi się z części zewnątrzwydzielniczej, pozostałe 4% nowotworów stanowią pochodzące z części wewnątrzwydzielniczej guzy neuroendokryne.

- Nowotwory z części zewnątrzwydzielniczej trzustki:

**Gruczolakorak trzustki to najczęstszy rak – stanowi do 90% przypadków nowotworów trzustki.** Zwykle mówiąc o raku trzustki ma się na myśli ten rodzaj raka.

Inne, rzadsze typy nowotworów to:

- Rak z komórek pęcherzykowych;
- *Pancreatoblastoma* (rak pochodzenia zarodkowego, stwierdzany u dzieci);
- Rak lity rzekomobrodawkowy;
- Rak anaplastyczny (niezróżnicowany);
- Nowotwory z części wewnątrzwydzielniczej trzustki:

Należą do guzów neuroendokrynnych, wywodzących się z układu komórek rozproszonego układu wydzielania wewnętrznego obecnych w trzustce i przewodzie pokarmowym. Mają one różny stopień złośliwości, od łagodnego do wysoce złośliwego. Złośliwość guza ocenia się na podstawie obecności przerzutów, naciekania przyległych narządów, rozmiaru, wytwarzania przez guz zespołu hormonalnego, jak również badania mikroskopowego. Guzy neuroendokryne występują rzadko, zwykle rosną wolniej niż gruczolakorak trzustki, czasem mogą wydzielać hormony do krwi i wówczas powodują typowe objawy, omówione już w innym rozdziale. Guzy hormonalnie czynne to: guz gastrynowy (*gastrinoma*), guz insulinowy (*insulinoma*), guz glukagonowy (*glukagonoma*), guz wydzielający wazoaktywny peptyd jelitowy (*VIPoma*), peptyd trzustkowy (*PPoma*), guz somatostatynowy (*somatostationa*).

Źródło: <http://onkologia.org.pl/nowotwory-trzustki/> (dostęp: 11.04.2022)

### Predyspozycje genetyczne

Rozwój około 10% przypadków raka trzustki jest związany ze stwierdzoną predyspozycją genetyczną do tego nowotworu. Najczęściej spotyka się pacjentów z rodzinnym występowaniem raka trzustki, które jest rozpoznawane, gdy wśród członków jednej rodziny na raka trzustki zachorowało dwóch lub więcej krewnych pierwszego stopnia.



Ryzyko raka trzustki w takiej sytuacji wzrasta wraz z liczbą krewnych dotkniętych rakiem trzustki (nawet 32-krotnie), gdy chorowało 3 lub więcej członków rodziny i gdy zachorowania dotyczyły osób przed 50. rokiem życia. Również krewni pierwszego stopnia chorych na sporadycznego (tj. bez uchwytej przyczyny genetycznej) raka trzustki mają umiarkowanie podwyższone ryzyko raka trzustki w porównaniu z ogólną populacją. Zwiększone ryzyko raka trzustki występuje również w niektórych zespołach genetycznych, zwykle związanych z zachorowaniami także na inne nowotwory. Najczęstsze zespoły genetyczne, wraz ze stwierdzanymi mutacjami genetycznymi i szacowanym ryzykiem raka trzustki, przedstawione są w poniższej tabeli.

**Tabela 6. Zespoły genetyczne predysponujące do powstania raka trzustki.**

Zespół	Mutacja	Ryzyko raka trzustki w ciągu życia
Rodzinny rak trzustki	BRCA2 w 20%, PALB2, nieznane	Do 50%
Zespół rodzinnego występowania znamion atypowych i czerniaka	TP16 (19bpdel)	Do 17%
Dziedziczny rak piersi i jajnika	BRCA1 i BRCA2	Różne
Zespół Peutz-Jeghersa	STK11/LKB1	36%
Mukowiscydoza	CFTR	5%
Dziedziczne zapalenie trzustki	PRSS1	30-40%
Rodzinna polipowatość jelita grubego	APC	?
Dziedziczny rak jelita grubego niezwiązany z polipowatością	Najczęściej MLH1 i MSH2	Do 5%

Źródło: <http://onkologia.org.pl/nowotwory-trzustki/> (dostęp: 11.04.2022)

### Przebieg naturalny

Rak trzustki jest bardzo agresywnym nowotworem, cechującym się szybkim wzrostem miejscowym i rozprzestrzenianiem do węzłów chłonnych i wątroby. Oprócz bólu, osłabienia i wyniszczenia pojawiają się powikłania zakrzepowo-zatorowe, wodobrzusze, rozwija się niedrożność dróg żółciowych i dwunastnicy.

W chwili rozpoznania u około 80% chorych proces nowotworowy jest zaawansowany, a rak niemożliwy do doszczętnego usunięcia.

Źródło: *Interna Szczeklika 2021*

### Epidemiologia

W Europie rak trzustki jest siódmym co do częstości występowania rakiem. Częstość rozpoznawania nowych przypadków wzrasta z wiekiem, przy czym w większości przypadków do rozpoznania dochodzi u pacjentów w wieku powyżej 65 lat. Ponieważ choroba często rozwija się niezauważona przez dłuższy czas, do rozpoznania dochodzi często w momencie jej rozsiewu do innych narządów. Jest to piąta pod względem częstości przyczyna zgonów z powodu nowotworów.

Źródło: *raport AOTMiT nr OT.422.114.2020*

Zapadalność zwiększa się wraz z wiekiem – rzadko rozpoznawany <30 r.ż., najczęściej (>80% przypadków) występuje >50 r.ż. (średni wiek zachorowania około 70 lat). W 85-90% przypadków jest to tzw. sporadyczny rak trzustki, u 5-10% pacjentów występuje wywiad rodzinnego raka trzustki, a 3-5% zachorowań zależy od dziedzicznych genetycznych zespołów związanych z rakiem trzustki.

Źródło: *Interna Szczeklika 2021*

W Polsce, według Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), nowotwory złośliwe trzustki (ICD-10 C25) stanowią około 2% zachorowań u każdej z płci. Pod względem śmiertelności rak trzustki zajmował w 2019 roku odpowiednio 5. pozycję wśród wszystkich nowotworów w populacji kobiet i 6. pozycję w populacji mężczyzn.

Szczegółowe dane epidemiologiczne dla populacji polskiej za 2019 r. przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 7. Dane epidemiologiczne dla rozpoznania: nowotwór złośliwy trzustki dla 2019 r. według Krajowego Rejestru Nowotworów**

Płeć	Liczba bezwzględna	Odsetek	Współczynnik na 100 000		
			Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany wg ASW*	Współczynnik standaryzowany wg ESP 2013**
<b>Zachorowania</b>					
<b>Mężczyźni</b>	1920	2,2%	10,3	5,7	12,2
<b>Kobiety</b>	1932	2,3%	9,7	5,7	9,2
<b>Zgony</b>					
<b>Mężczyźni</b>	2435	4,5%	13,1	7,0	16,1
<b>Kobiety</b>	2633	5,73%	13,3	5,0	12,5

\* według standardowej populacji świata (tzw. Segi standard); \*\* według standardowej populacji Europy z 2013 r.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie Nowotwory złośliwe w Polsce w 2019 r. [http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory\\_2019.pdf](http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory_2019.pdf) (dostęp: 11.04.2022)

### Rokowanie

Zarówno w Polsce, jak na świecie wyniki leczenia raka trzustki pozostają złe — odsetek 5-letnich przeżyć wynosi około 5%, a wskaźnik umieralności ma zbliżoną wartość do wskaźnika zachorowalności. Przyczyną tego jest znaczna biologiczna i kliniczna agresywność nowotworu oraz brak wczesnych objawów, co sprawia, że u większości chorych jest on rozpoznawany w zaawansowanym stadium. Tylko w około 20–30% przypadków jest możliwe podjęcie próby radykalnego leczenia operacyjnego, a 5-letnie przeżycia w tej grupie nie przekraczają 20%. Średni czas przeżycia u chorych na zaawansowanego raka trzustki wynosi około 6 miesięcy. Systemowe leczenie paliatywne nieznacznie wydłuża czas przeżycia i poprzez kontrolę objawów poprawia jakość życia, ale nie zwiększa odsetka przeżyć wieloletnich.

Źródło: PTOK 2015

## 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

**Tabela 8. Liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL) ≥18 r.ż. z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym wg ICD-10: C 25.0, C 25.1, C 25.2, C 25.3, C 25.7, C 25.8, C 25.9.**

Rok	2019	2020	2021*
Liczba pacjentów	13051	12665	8532

\* dane dotyczą I połowy roku;

## 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), [www.ptok.pl](http://www.ptok.pl)
- European Society for Medical Oncology (ESMO), [www.esmo.org](http://www.esmo.org)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE), <https://www.nice.org.uk/>
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN), <https://www.nccn.org>
- American Society of Clinical Oncology (ASCO), [www.asco.org](http://www.asco.org)

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej (wykorzystano słowa kluczowe: pancreatic cancer, guideline, management, recommendation, consensus). Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 21-22.03.2022 r.

W ramach wyszukiwania odnaleziono 8 dokumentów (PPC 2019, PTOK 2015, SEOM 2020, JPS 2019, ESMO 2015, NICE 2018, NCCN 2021, ASCO 2020). Należy zauważyć, że większość odnalezionych

wytucznych została opublikowana przed rejestracją produktu leczniczego Lynparza w ocenianym wskazaniu (2020 r.). Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytucznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytucznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>PPC 2019 (Polska)</b></p>	<p><b>Opublikowano przed rejestracją wnioskowanego wskazania</b>  <b>Wytuczne dotyczące postępowania w gruczolakoraku przewodów trzustkowych (PDAC)</b>  <u>Leczenie paliatywne</u>            Chemioterapia jest leczeniem z wyboru w przypadku lokalnie zaawansowanego PDAC, zastosowanie chemioradioterapii jest obecnie zalecane przez niektóre grupy ekspertów [I, C]. Wybór schematu chemioterapii zależy od kondycji pacjenta. Według amerykańskich wytucznych, chemioradioterapia może być zastosowana po chemioterapii indukcyjnej (gdy brak przerzutów odległych) oraz u chorych, którzy odpowiedzieli na 6-miesięczne leczenie chemioterapią, ze stabilizacją choroby bądź nieakceptowalną toksycznością po zastosowaniu chemioterapii.            W rozsiałym PDAC leczeniem z wyboru oprócz leczenia objawowego jest chemioterapia [I, A]. Standardem leczenia I linii stały się głównie dwa schematy: FOLFIRINOX oraz gemcytabina + nab-paklitaksel. Wybór schematu leczenia pierwszej i kolejnych linii determinuje stan zdrowia pacjenta.  <u>Siła rekomendacji:</u>  <i>I – pełna akceptacja, silna rekomendacja.</i>  <u>Wiarygodność dowodów:</u>  <i>A – wysoka (oparta na metaanalizach lub randomizowanych badaniach klinicznych)</i>  <i>C – niska (oparta głównie na opiniach ekspertów)</i></p>
<p><b>PTOK 2015 (Polska)</b></p>	<p><b>Opublikowano przed rejestracją wnioskowanego wskazania</b>  <b>Wytuczne dotyczące postępowania w leczeniu raku trzustki i brodawki Vatera</b>  <u>Leczenie raka trzustki w stadium zaawansowania miejscowego</u>            Nie ma ustalonego standardu postępowania, a zalecenia opierają się na często sprzecznych wynkach badań i ekstrapolacji obserwacji z leczenia innych nowotworów. Wybór strategii leczenia zależy od stanu sprawności, obecności objawów oraz potencjalnej resekcyjności guza po skutecznym leczeniu przedoperacyjnym. Możliwość leczenia chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem trzustki obejmują: paliatywną CTH, indukcyjną CTH z następową CRTH, indukcyjną CRTH lub leczenie wyłącznie objawowe.  <u>Leczenie paliatywne</u>            Podstawową metodą paliatywnego leczenia raka trzustki jest CTH. Do niedawna za standard uznawano monoterapię gemcytabiną. U chorych w odpowiednio dobrym stanie sprawności ogólnej (PS0 lub 1) można rozważać stosowanie CTH wielolekowej schematem FOLFIRINOX. Innym schematem wielolekowym jest skojarzenie gemcytabiny z nab-paklitaksellem.            Chemioterapia drugiej linii nie może być uznana za standard, ponieważ nie udowodniono, że takie postępowanie wpływa na wydłużenie czasu przeżycia. Jednak u wybranych chorych leczonych wcześniej GCB (bardzo dobry lub dobry stan sprawności, odpowiedź i brak toksyczności leczenia pierwszej linii) można rozważać zastosowanie skojarzenia FU z oksaliplatyną. U chorych leczonych schematem FOLFIRINOX można podjąć próbę CTH GCB.            Zasadniczym celem paliatywnego leczenia raka trzustki jest poprawa lub utrzymanie jakości życia chorego, dlatego odpowiedź objawowa powinna być ważnym elementem monitorowania skuteczności terapii systemowej. Część chorych może odnieść korzyść z zastosowania paliatywnej RTH. U chorych, u których dominującym objawem jest ból, należy rozważyć wykonanie w trakcie operacji neurolizy splotu trzewnego.            W każdym przypadku należy prowadzić bardzo staranne leczenie objawowe.  <u>Siła rekomendacji: brak informacji</u></p>
<p><b>SEOM 2020 (Hiszpania)</b></p>	<p><b>Wytuczne dotyczące postępowania w leczeniu raku trzustki i dróg żółciowych</b>  <u>Leczenie raka trzustki w stadium zaawansowania miejscowego</u>            Standardem leczenia jest chemioterapia [I, A].            W przypadku przerzutów, FOLFIRINOX, mFOLFIRINOX lub gemcytabina i nab-paklitaksel stanowią akceptowalne metody leczenia z wyższym odsetkiem odpowiedzi niż gemcytabina [III, B].            Po chemioterapii indukcyjnej (4-6 miesiące), opcją może być zastosowanie chemioradioterapii [III, C].  <u>Choroba rozsiana</u>            FOLFIRINOX/mFOLFIRINOX i/lub nab-paklitaksel z gemcytabiną są standardowymi schematami leczenia pierwszego rzutu u pacjentów z ECOG/PS 0-1 i młodszych niż 75 lat [I, A].            U wybranych pacjentów z ECOG 2 lub w wieku powyżej 75 lat można rozważyć gemcytabinę i gemcytabinę w skojarzeniu z nab-paklitaksellem [II, B].            Połączenie nal-IRI i 5-fluorouracylu jest alternatywą dla niektórych pacjentów z progresją na chemioterapii opartą na gemcytabinie, jeśli jest dostępna ta opcja [I, A].            Gemcytabina i nab-paklitaksel opcja leczenia drugiego rzutu dla pacjentów po chemioterapii opartej na 5-fluorouracylu [II, B].  <b>Obecne dane preferują podejście obejmujące chemioterapię pierwszej linii opartą na platynie, a następnie terapii podtrzymującej olaparybem u chorych z mutacjami germinacyjnymi BRCA 1 i BRCA2 [I, A].</b>  <u>Siła rekomendacji:</u>  <i>A – dobre dowody by poprzeć rekomendację za lub przeciw;</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>B – umiarkowane dowody by poprzeć rekomendację za lub przeciw;</i>  <i>C – słabe dowody by poprzeć rekomendację.</i></p> <p><u>Jakość dowodów:</u>  <i>I – dowody z <math>\geq 1</math> RCT;</i>  <i>II – dowody <math>\geq 1</math> poprawnie zaprojektowanego badania klinicznego bez randomizacji; z badań kohortowych lub kliniczno-kontrolnych (najlepiej z <math>&gt;1</math> ośrodka); z opisu serii przypadków lub znaczących wyników niekontrolowanego eksperymentu;</i>  <i>III – opinie uznanych ekspertów; w oparciu o praktykę kliniczną; badania opisowe lub raporty z komisji eksperckich.</i></p>
<p><b>JPS 2019 (Japonia)</b></p>	<p><b>Opublikowano przed rejestracją wnioskowanego wskazania</b>  <b>Wytyczne dotyczące postępowania w leczeniu raku trzustki</b>  <u>Nowotwór lokalnie zaawansowany, nieresekcyjny</u>          Jako I linia leczenia rekomendowana jest chemioradioterapia [siła rekomendacji: słaba, poziom dowodów: B] lub chemioterapia [siła rekomendacji: słaba, poziom dowodów: B].          Zalecanym schematem chemioradioterapii jest fluoropirymidyna lub gemcytabina + radioterapia [siła rekomendacji: słaba, poziom dowodów: C]. Nie zaleca się stosowania chemioterapii w ramach indukcji przed chemioradioterapią [siła rekomendacji: słaba, poziom dowodów: C].          Zalecanym schematem chemioterapii I linii jest monoterapia gemcytabiną lub FOLFIRINOX lub gemcytabina + nab-paklitaksel [siła rekomendacji: słaba, poziom dowodów: C].          U chorych z nawrotem po I linii chemioterapii, rekomenduje się wdrożenie II linii leczenia [siła rekomendacji: silna, poziom dowodów: C].          W ramach II linii zaleca się zastosowanie schematu zawierającego fluorouracyl lub gemcytabinę, jeżeli w poprzedniej linii stosowano odpowiednio gemcytabinę albo fluorouracyl [siła rekomendacji: słaba, poziom dowodów: C]. W niektórych przypadkach można zastosować monoterapię pembrolizumabem [siła rekomendacji: słaba, poziom dowodów: C].          Rekomendowana jest kontynuacja chemioterapii do wystąpienia działań niepożądanych lub wystąpienia progresji [siła rekomendacji: słaba, poziom dowodów: D].  <u>Nowotwór w stadium rozsiewu</u>          Jako I linia chemioterapii rekomenduje się zastosowanie: FOLFIRINOX lub gemcytabina + nab-paklitaksel [siła rekomendacji: silna, poziom dowodów: A].          Jeżeli powyższe opcje nie są możliwe do zastosowania, zaleca się: gemcytabinę w monoterapii, S-1 w monoterapii lub gemcytabinę w połączeniu z erlotynibem [siła rekomendacji: słaba, poziom dowodów: A].          U chorych z nawrotem po I linii chemioterapii, rekomenduje się wdrożenie II linii leczenia [siła rekomendacji: silna, poziom dowodów: B].          W ramach II linii zaleca się zastosowanie schematu zawierającego fluorouracyl lub gemcytabinę, jeżeli w poprzedniej linii stosowano odpowiednio gemcytabinę albo fluorouracyl [siła rekomendacji: słaba, poziom dowodów: C]. W niektórych przypadkach można zastosować monoterapię pembrolizumabem [siła rekomendacji: słaba, poziom dowodów: C].          Rekomendowana jest kontynuacja chemioterapii do wystąpienia działań niepożądanych lub wystąpienia progresji [siła rekomendacji: słaba, poziom dowodów: D].  <u>Poziom dowodów:</u>  <i>Skala od A do D, gdzie A oznacza najsilniejszy a D najmniej silny.</i></p>
<p><b>NICE 2018 (Wielka Brytania)</b></p>	<p><b>Opublikowano przed rejestracją wnioskowanego wskazania</b>  <b>Wytyczne dotyczące postępowania w raku trzustki u dorosłych</b>  <u>Nieresekcyjne stadium nowotworu</u>  <u>Choroba zaawansowana lokalnie</u>          Należy zaoferować wielolekową chemioterapię dla pacjentów, których stan na to pozwala. W przeciwnym razie należy rozważyć zastosowanie gemcytabiny w monoterapii. W przypadku chemioradioterapii rozważ zastosowanie kapecytabiny.  <u>Choroba rozsiana</u>          W ramach I linii FOLFIRINOX zalecany jest dla chorych w stanie sprawności 0-1 wg ECOG. Jeśli pacjent nie może tolerować FOLFIRINOX, należy rozważyć chemioterapię wielolekową zawierającą gemcytabinę. W przypadku chorych, u których nie można zastosować terapii skojarzonej, należy zastosować gemcytabinę w monoterapii.          W ramach II linii leczenia należy rozważyć zastosowanie chemioterapii opartej na oksaliplatynie, jeśli nie była stosowana w poprzedniej linii. Z kolei w przypadku chorych z progresją po terapii FOLFIRINOX, należy rozważyć chemioterapię opartą na gemcytabinie.  <i>Siła rekomendacji: brak informacji</i></p>
<p><b>ESMO 2015 (Europa)</b></p>	<p><b>Opublikowano przed rejestracją wnioskowanego wskazania</b>  <b>Wytyczne dotyczące postępowania w raku trzustki</b>  <u>Nieresekcyjne stadium nowotworu</u>  <u>Choroba zaawansowana lokalnie</u>          Standardem postępowania jest 6-miesięczna terapia gemcytabiną [I,A].          Obserwowano mniejszą rolę chemioradioterapii w tej grupie chorych [I,A].          Poza klasycznych schematem kapecytabina + radioterapia, nie rekomenduje się żadnych innych schematów chemioradioterapii [IV,C].</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><b>Choroba rozsiana</b></p> <p>W przypadku chorych o statusie sprawności 3/4 i z krótką oczekiwaną długością życia, jedynie leczenie objawowe może być zastosowane.</p> <p>U wybranych chorych ze statusem sprawności 2 wg ECOG, można rozważyć zastosowanie terapii skojarzonej gemcytabina + nab-paklitaksel [II,B].</p> <p>Dla pacjentów ze statusem sprawności 2 wg ECOG i poziomem bilirubiny &gt;1,5x ULN, powinno się rozważyć leczenie gemcytabiną w monoterapii [I,A].</p> <p>Jeżeli status sprawności wynosi 0 lub 1 i poziom bilirubiny &lt;1,5x ULN, należy rozważyć dwa schematy chemioterapii: FOLFIRINOX lub gemcytabina z nab-paklitaksellem [I,A].</p> <p>Wdrożenie drugiej linii leczenia powinno być ocenione indywidualnie pod względem korzyści i ryzyka. Jeżeli ogólny stan pacjenta jest dobry, to MM-398 pozostaje najlepszą opcją, jeśli dostępne [II,B].</p> <p>Pacjenci z obecnością mutacji BRCA 1/2 są dobrymi kandydatami do terapii FOLFIRINOX lub 5-FU i cisplatyną, podczas gdy badania nad inhibitorami PARP wśród tych pacjentów nadal trwają.</p> <p><i>Poziomy dowódów:</i> I – dowody oparte o 1 duże badanie RCT o wysokiej jakości metodologii (niskie ryzyko błędu systematycznego) lub metaanaliza badań RCT bez heterogeniczności; II – małe badanie RCT lub duża randomizowana próba z podejrzeniem stronniczości (niska jakość metodologiczna) lub metaanaliza badań wykazujących heterogeniczność; III –prospektywne badania kohortowe; IV – retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne; V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów.</p> <p><i>Stopnie rekomendacji:</i> A – mocne dowody na skuteczność przy znacznych korzyściach klinicznych, zdecydowanie zalecane; B – silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane; C – niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem wad (zdarzenia niepożądane, koszty, ...), opcjonalne; D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne skutki, ogólnie niezalecane; E – silne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne skutki, nigdy niezalecane.</p>
NCCN 2021 (USA)	<p><b>Wytyczne dotyczące gruczolaka trzustki</b></p> <p><b>Choroba miejscowo zaawansowana</b></p> <p>Pacjenci w dobrym stanie:</p> <p>Dla chorych z obecnością mutacji BRCA 1/2 preferowanym schematem I linii jest FOLFIRINOX lub zmodyfikowany FOLFIRINOX albo gemcytabina z cisplatyną.[2A]</p> <p>Inne rekomendowane schematy (bez względu na obecność mutacji):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• gemcytabina + erlotyn b [2A]</li> <li>• gemcytabina + kapecytabina [2A]</li> <li>• gemcytabina [2A]</li> <li>• kapecytabina [2A]</li> <li>• gemcytabina + kapecytabina + docetaksel (GTX) [2B]</li> <li>• 5-FU + oksaliplatyna [2B]</li> </ul> <p>Pacjenci w złym stanie zdrowia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• gemcytabina [2B]</li> <li>• kapecytabina [2B]</li> <li>• ciągle wlewy 5-FU [2B]</li> </ul> <p><b>Choroba rozsiana:</b></p> <p><b>I linia leczenia:</b></p> <p>Pacjenci w dobrym stanie:</p> <p>Dla chorych z obecnością mutacji BRCA 1/2 preferowanym schematem I linii jest FOLFIRINOX [1] lub zmodyfikowany FOLFIRINOX [2A] albo gemcytabina z cisplatyną.[2A].</p> <p>Inne rekomendowane schematy (bez względu na obecność mutacji):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• gemcytabina + erlotyn b [1]</li> <li>• gemcytabina + kapecytabina [2A]</li> <li>• gemcytabina [1]</li> <li>• gemcytabina + kapecytabina + docetaksel (GTX) [2B]</li> <li>• 5-FU + oksaliplatyna [2B]</li> </ul> <p>Pacjenci w złym stanie zdrowia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• gemcytabina [2B]</li> <li>• kapecytabina [2B]</li> <li>• ciągle wlewy 5-FU [2B]</li> </ul> <p><b>Terapia podtrzymująca:</b></p> <p>Pacjenci z odpowiedzią na leczenie lub stabilizacją choroby po 4-6 miesiącach chemioterapii mogą zostać poddani terapii podtrzymującej.</p> <p><b>Preferowanym leczeniem dla chorych z mutacją BRCA1/2 jest olaparyb [2A].</b></p> <p>Inne rekomendowane schematy (bez względu na obecność mutacji):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• udział w badaniu klinicznym</li> <li>• kapecytabina (jeśli w I linii stosowany był FOLFIRINOX) [2A]</li> <li>• gemcytabina + nab-paklitaksel w zmodyfikowanym schemacie lub gemcytabina w monoterapii (jeśli</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>poprzednio stosowano gemcytabinę i nab-paklitaksel) [2B]</p> <p>Można także zastosować w pewnych przypadkach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5-FU ± irynotekan [2A] lub FOLFOX [2B] (jeśli w poprzedniej linii zastosowano FOLFIRINOX)</li> </ul> <p><i>Kategorie dowodów i konsensusu:</i></p> <p><i>Kategoria 1 – bazująca na dowodach wysokiego poziomu wiarygodności; jest spójny konsensus NCCN wskazujący na to, iż interwencja jest właściwa; Kategoria 2A – bazująca na dowodach z niższego poziomu wiarygodności; jest spójny konsensus NCCN wskazujący na to, iż interwencja jest właściwa; Kategoria 2B – bazująca na dowodach z niższego poziomu wiarygodności; jest konsensus NCCN wskazujący na to, iż interwencja jest właściwa; Kategoria C – bazująca na dowodach z dowolnego poziomu wiarygodności; brak jest zgody wskazującej na to, iż interwencja jest właściwa.</i></p>
ASCO 2020 (USA)	<p><b>Wytyczne dotyczące leczenia raka trzustki z przerzutami</b></p> <p><u>I linia leczenia:</u></p> <p>Stosowanie chemioterapii w schemacie FOLFIRINOX jest rekomendowane dla pacjentów, którzy spełniają wszystkie następujące kryteria: stan sprawności ogólnej 0 lub 1 wg ECOG, korzystny profil schorzeń współistniejących, preferencja chorego i zalecenia do agresywnej terapii, możliwość podania chemioterapii przez port lub pompę infuzyjną (jakość dowodów: umiarkowana; rekomendacja silna).</p> <p>Stosowanie gemcytabiny w skojarzeniu z nab-paklitaksem jest rekomendowane dla pacjentów, którzy spełniają wszystkie następujące kryteria: stan sprawności ogólnej 0 lub 1 wg ECOG, korzystny profil schorzeń współistniejących, preferencja chorego i zalecenia do agresywnej terapii (jakość dowodów: umiarkowana; rekomendacja silna).</p> <p>Gemcytabina w monoterapii jest rekomendowana do stosowania u chorych w stanie sprawności ogólnej 2 wg ECOG i chorobami współistniejącymi wykluczającymi bardziej agresywną terapię. U chorych tych można zastosować skojarzenie gemcytabiny z nab-paklitaksem, kapecytabiną lub erlotynbem w dawkach dostosowanych w celu zminimalizowania toksyczności (jakość dowodów: umiarkowana; rekomendacja umiarkowana).</p> <p>Pacjenci w gorszym stanie sprawności ogólnej tj. 3 wg ECOG i nieodpowiednio kontrolowanymi chorobami współistniejącymi, poza aktywną opieką wspomagającą powinni mieć możliwość bezpośredniego leczenia przeciwnowotworowego zaplanowanego indywidualnie dla każdego przypadku (jakość dowodów: umiarkowana; rekomendacja umiarkowana).</p> <p><u>Opcje leczenia po pierwszej linii:</u></p> <p>U pacjentów z guzami z obecnością fuzji genów NTRK, rekomendowane jest stosowanie larotrektylibu lub entrektylibu (jakość dowodów: niska; rekomendacja umiarkowana).</p> <p>Stosowanie pembrolizumabu w ramach II linii leczenia rekomendowane jest u pacjentów z potwierdzoną testami dysfunkcją mechanizmów naprawczych lub niestabilnością sekwencji mikrosatelitarnych (jakość dowodów: wysoka; rekomendacja silna).</p> <p><b>W przypadku pacjentów z mutacją germinálną w genach BRCA1 lub BRCA2, którzy stosowali wcześniej chemioterapię opartą na związkach platyny i bez progresji choroby w okresie co najmniej 16 tygodni, opcją dalszego leczenia jest chemioterapia lub zastosowanie podtrzymującego leczenia za pomocą olaparybu (jakość dowodów: niska; rekomendacja umiarkowana).</b></p> <p><b>Decyzja co do kontynuacji leczenia za pomocą chemioterapii lub wdrożenie leczenia podtrzymującego za pomocą olaparybu powinna być podjęta przez lekarza onkologa po uzgodnieniu jej z pacjentem, ocenie czy maksymalna odpowiedź oraz plateau odpowiedzi na chemioterapię może być osiągnięte, określenie poziomu skumulowanej toksyczności związanej z chemioterapią, po wyrażeniu preferencji przez pacjenta, określeniu celów leczenia, kosztów oraz przedyskutowaniu klinicznych dowodów na skuteczność zastosowanego leczenia.</b></p> <p>Gemcytabina w skojarzeniu z nab-paklitaksem może być zastosowana w ramach II linii leczenia u pacjentów, którzy spełniają wszystkie następujące kryteria: leczenie za pomocą schematu FOLFIRINOX w ramach I linii, stan sprawności ogólnej 0 lub 1 według ECOG, relatywnie korzystny profil schorzeń współistniejących oraz w zależności od preferencji pacjenta i wskazania do agresywnej terapii (jakość dowodów: niska; rekomendacja umiarkowana).</p> <p>Preferowanym schematem leczenia II linii jest podawanie 5-fluorouracylu w skojarzeniu z nanoliposomalnym irynotekaniem lub 5-fluorouracylu z irynotekaniem jeśli to połączenie nie było wcześniej stosowane. Dotyczy to pacjentów w dobrym stanie sprawności ogólnej, którzy stosowali chemioterapię opartą na gemcytabinie w ramach I linii leczenia (jakość dowodów: niska; rekomendacja umiarkowana).</p> <p>U pacjentów w dobrym stanie sprawności ogólnej, którzy w I linii leczenia stosowali gemcytabinę w połączeniu z nab-paklitaksem, w ramach II linii można zastosować 5-fluorouracyl w skojarzeniu z oksaliplatyną (jakość dowodów: niska; rekomendacja umiarkowana).</p> <p>W ramach II linii leczenia raka trzustki można rozważyć chemioterapię gemcytabiną lub 5-fluorouracyl w monoterapii u chorych z 2. stopniem sprawności ogólnej według ECOG lub w stanie wykluczającym agresywne leczenie (jakość dowodów: niska; rekomendacja umiarkowana).</p> <p>Brak jest wystarczających danych pozwalających zarekomendować określone leczenie cytotoksyczne w III lub dalszej linii. Należy brać pod uwagę udział w badaniach klinicznych (jakość dowodów: niska; rekomendacja umiarkowana).</p> <p>Opieka paliatywna</p> <p>Pacjenci z przerzutowym rakiem trzustki powinni mieć jak najwcześniej zapewniony dostęp do kompleksowej</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	opieki i leczenia wspomagającego, również w zakresie zdrowia psychicznego i pomocy społecznej (jakość dowodów: umiarkowana; rekomendacja silna). <i>Brak opisu siły zaleceń</i>

**PTOK** – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej; **PPC** – Polski Klub Trzustkowy (ang. Polish Pancreatic Club); **ASCO** – American Society of Clinical Oncology; **ESCO** – European Society for Medical Oncology; **NCCN** – National Comprehensive Cancer Network; **NICE** – National Institute for Health and Care Excellence; **JPS** – Japan Pancreas Society; **SEOM** – Sociedad Española de Oncología Médica; **CTH** – chemioterapia, **CTRH** – chemioradioterapia, **GCB** – gemcytabina; **FOLFIRINOX** – schemat chemioterapii z zastosowaniem: oksaliplatinu, irynotekanu, folinianu wapnia, fluorouracylu; **FOLFOX** – schemat chemioterapii z zastosowaniem: oksaliplatinu, leukoworyny, fluorouracylu;

Olaparyb rekomendowany jest przez wytyczne hiszpańskie SEOM 2020 oraz amerykańskie NCCN 2021 i ASCO 2020 jako terapia podtrzymująca u chorych z rakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA 1/2 po leczeniu I linii opartym na pochodnych platyny. SEOM 2020 i ASCO 2020 wskazują na zastosowanie olaparybu w przypadku mutacji germinalnych. Oprócz olaparybu wytyczne wskazują na możliwość zastosowania chemioterapii w ramach kontynuacji I linii bądź jako II linia leczenia, w zależności od odpowiedzi pacjenta na leczenie i jego stanu zdrowia. Rekomendacje ASCO 2020 precyzują także, że decyzja co do kontynuacji chemioterapii lub wdrożenia leczenia podtrzymującego olaparybem powinna być podejmowana indywidualnie przez lekarza onkologa po konsultacji z pacjentem (ocena m.in. odpowiedzi na chemioterapię, toksyczności leczenia, preferencji pacjenta, kosztów). Wytyczne nie precyzują czasu stosowania chemioterapii – nie określono czy powinna być stosowana przez określony czas czy do momentu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do pięciu ekspertów klinicznych oraz do jednej organizacji pacjenckiej. Do czasu zakończenia prac nad niniejszą analizą nie otrzymano żadnej odpowiedzi.

## 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 lutego 2022 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2022.18), w leczeniu raka trzustki obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- W ramach programu lekowego B.85: „Leczenie pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki (ICD-10: C 25.0; C 25.1; C 25.2; C 25.3; C 25.5; C 25.6; C 25.7; C 25.8; C 25.9)”:
  - *Paclitaxelum albuminatum*;
- W ramach katalogu chemioterapii:
  - *Fludarabini phosphas*;
  - *Capecitabinum* w skojarzeniu z *Gemcytabinum*;
  - *Carboplatinum*;
  - *Cisplatinum*;
  - *Cyklophosphamidum*;
  - *Dacarbazineum*;
  - *Doxorubicinum*;
  - *Etoposidum*;
  - *Fluorouracilum*;
  - *Gemcytabinum*;
  - *Ifosfamidum*;
  - *Irinotecanum*;
  - *Lanreotidum*;
  - *Mitomycinum*;
  - *Octreotidum*;
  - *Oxaliplatinum*;
  - *Vincristinum*;
  - *Vinorelbinum*;

Szczegółowe dane przedstawia tabela zamieszczona w załączniku 1.

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p><b>Obserwacja wraz z najlepszą opieką podtrzymującą</b></p>	<p>Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 kwietnia 2021 r. (...) preparatami refundowanymi ze środków publicznych u chorych na nowotwór złośliwy trzustki z części zewnątrzwydzielniczej, są leki z katalogu chemioterapii, takie jak: kapecytabina (w skojarzeniu z gemcytabiną), karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, doksorubicyna, etopozyd, fluorouracyl, gemcytabina, ifosfamid, irynotekan, lanreotyd, mitomycyna, oktreatyd, oksaliplatyna, winkrystyna, winorelbina.</p> <p><b>Należy podkreślić, że większość ww. substancji nie jest rekomendowana w leczeniu gruczolaka trzustki w wytycznych praktyki klinicznej, w tym także wytycznych polskich.</b></p> <p>Dodatkowo, w ramach Programu lekowego B.85. "Leczenie pacjentów z przerzutowym gruczolakiem trzustki (CD-10 C 25.0, C 25.1, C 25.2, C 25.3, C 25.5, C 25.6, C 25.7, C 25.8, C 25.9)" stosuje się nanocząsteczkowy kompleks paklitakselu z albuminą w skojarzeniu z gemcytabiną, w przypadku braku możliwości zastosowania chemioterapii według schematu FOLFIRINOX.</p> <p><b>Przy wyborze komparatora dla ocenianej interwencji istotny pozostaje fakt, że dotychczas brak było zarejestrowanych terapii wskazanych w leczeniu podtrzymującym pacjentów z zaawansowanym rakiem trzustki po pierwszej linii chemioterapii, a olaparyb stanowi pierwszy zarejestrowany preparat w analizowanym wskazaniu.</b></p> <p><b>Kontynuacja chemioterapii nie stanowi odpowiedniego komparatora do porównania z olaparybem we wnioskowanym wskazaniu, ponieważ:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Projekt badania rejestracyjnego dla olaparybu w gruczolaku trzustki tj. badania o akronimie POLO zakładał porównanie terapii podtrzymującej odpowiedź/ kontrolę choroby uzyskaną w wyniku wcześniejszej chemioterapii opartej na związkach platyny, stąd zasadne było zastosowanie placebo w grupie kontrolnej, a nie kontynuacja aktywnego leczenia. Z tego powodu w badaniu POLO niedozwolony był mechanizm <i>cross-over</i>. EMA zaaprobowała taki projekt badania, w którym komparatorem było placebo.</li> <li>2. Ponadto, randomizacja do badania POLO była przeprowadzona w momencie, gdy pacjenci z kontrolą choroby nie mogli dłużej tolerować chemioterapii opartej na związkach platyny lub gdy zakończyli 6-miesięczną terapię opartą o związki platyny.</li> <li>3. Dodatkowo, w momencie rozpoczęcia badania POLO w 2014 roku, dostępne były wyniki badania, porównującego efekty kliniczne schematu FOLFIRINOX względem gemcytabiny, w którym rekomendowaną długością leczenia było 6 miesięcy.</li> <li>4. Jednocześnie, w żadnych ze zidentyfikowanych wytycznych praktyki klinicznej odnośnie stosowania chemioterapii opartej na pochodnych platyny w leczeniu przerzutowego raka trzustki nie sprecyzowano czasu trwania takiego leczenia i nie określono czy chemioterapia ta powinna być stosowana przez określony czas czy do momentu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Z drugiej strony, w innych jednostkach chorobowych, m.in. raku jajnika z mutacją w genach <i>BRCA</i>, czas trwania chemioterapii jest określony i nie jest ona kontynuowana do czasu wystąpienia progresji.</li> </ol> <p>Chemioterapia obciążona jest znaczną toksycznością, a w przypadku leczenia o charakterze paliatywnym, jak u chorych z przerzutowym, [redacted] gruczolakiem trzustki, istotną kwestią pozostaje zapewnienie choremu optymalnej jakości życia. Stąd też kontynuacja chemioterapii u chorych, którzy poddani byli już co najmniej 16-tygodniowemu leczeniu cytotoksycznemu w oparciu o pochodne platyny negatywnie może wpłynąć na tolerancję takiego leczenia, jak i jakość życia warunkowaną stanem zdrowia.</p>	<p>Częściowo zasadny (patrz komentarz Agencji pod tabelą).</p>

#### Komentarz Agencji:

Analizy wnioskodawcy przeprowadzono w porównaniu do jednej technologii alternatywnej tj. obserwacji wraz z najlepszą opieką wspomagającą. Taki wybór komparatora dotyczy przede wszystkim pacjentów, którzy w danej chwili przerywają stosowanie chemioterapii z powodu braku tolerancji lub zakończenia zaplanowanego okresu chemioterapii, tak jak w badaniu rejestracyjnym POLO. Jednakże zgodnie z raportem EMA (EPAR 2020) chemioterapia oparta na związkach platyny zazwyczaj może być kontynuowana powyżej 16 tygodni, jeżeli jest dobrze tolerowana. Zapisy uzgodnionego programu lekowego nie zawężają populacji tylko do pacjentów z brakiem tolerancji chemioterapii lub po zakończeniu leczenia, ale obejmują także grupę chorych, u których



chemioterapia mogłaby być kontynuowana do progresji choroby. Odnalezione przez analityków wytyczne ASCO 2020 oraz NCCN 2021 wskazują chemioterapię opartą na związkach platyny obok olaparybu jako opcję dalszego leczenia. Warto także zauważyć, iż w rekomendacji francuskiej agencji HAS 2020 wskazano, że u chorych odpowiadających na leczenie chemioterapią opartą na pochodnych platyny preferowana jest jej kontynuacja do progresji lub nieakceptowalnej toksyczności. Z kolei niemiecka agencja G-BA 2021 przyznaje, że optymalną alternatywną strategią jest obserwacja „wait-and-see”. Podsumowując, zarówno wytyczne kliniczne jak i stanowiska zagranicznych agencji HTA nie są spójne w kwestii postępowania u chorych z analizowanej populacji. Zdaniem Agencji, z racji tego, iż u części chorych dobrze tolerowana chemioterapia I linii może być kontynuowana, postępowanie to powinno stanowić także alternatywną opcję dla wnioskowanej technologii.

W aktualnie jedynym programie lekowym dedykowanym pacjentom z rakiem trzustki B.85. "Leczenie pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki (CD-10 C 25.0, C 25.1, C 25.2, C 25.3, C 25.5, C 25.6, C 25.7, C 25.8, C 25.9)" finansowany jest lek Abraxane (nab-paklitaksel). Niemniej jednak program ten dotyczy leczenia I linii w przypadku braku możliwości zastosowania schematu FOLIFRINOX. Tymczasem populację docelową niniejszej analizy stanowią pacjenci na etapie leczenia podtrzymującego po leczeniu związkami platyny w ramach pierwszej linii chemioterapii. Wobec tego nab-paklitaksel nie stanowi technologii alternatywnej.

## 4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

„Celem analizy klinicznej była ocena efektywności klinicznej i praktycznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Lynparza (olaparyb, tabletki powlekane), stosowanego w monoterapii w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, [redacted] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji *BRCA1/2*, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii.”

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli pacjenci z przerzutowym, [redacted] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji <i>BRCA1/2</i> , u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii.	<ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy z innymi wskazaniami/ chorobami niż rak trzustki,</li> <li>chorzy z rakiem trzustki, a także w z innymi wskazaniami (m.in. rakiem jajnika, jajowodu, piersi), jeśli wyniki przedstawiano łącznie dla różnych wskazań,</li> <li>chorzy w wieku poniżej 18. roku życia,</li> <li>zdrowi ochotnicy.</li> </ul>
Interwencja	Podanie olaparybu: <ul style="list-style-type: none"> <li>w postaci tabletek powlekanych (produkt leczniczy Lynparza®); niemniej uwzględniono także badania, jeśli w publikacji podano, że stosowano „kapsułki lub tabletki”,</li> <li>w monoterapii,</li> <li>w ramach leczenia podtrzymującego,</li> <li>w dawce zgodnej z określoną w Charakterystyce produktu leczniczego Lynparza® tabletki powlekane.</li> </ul>	Podanie olaparybu: <ul style="list-style-type: none"> <li>w leczeniu innym niż podtrzymujące,</li> <li>w postaci kapsułek,</li> <li>w skojarzeniu z inną terapią przeciwnowotworową (ze względu na rejestrację olaparybu tylko do stosowania w monoterapii).</li> </ul>
Komparatory	Brak aktywnego leczenia podtrzymującego (obserwacja/ stosowanie placebo wraz z najlepszą opieką wspomagającą [ang. <i>best supportive care</i> ; BSC]).	Aktywne leczenie
Punkty końcowe	Zakresu skuteczności klinicznej i praktycznej, jakości życia oraz profilu bezpieczeństwa.	Dotyczące parametrów farmakokinetycznych oraz farmakodynamicznych
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> <li>badania dla oceny efektywności klinicznej: <ul style="list-style-type: none"> <li>badania eksperymentalne: randomizowane z grupą kontrolną, badania z grupą kontrolną bez randomizacji, badania jednoramienne;</li> </ul> </li> <li>badania dla oceny efektywności praktycznej: <ul style="list-style-type: none"> <li>badania obserwacyjne i opisowe: badania kohortowe, kliniczno-kontrolne, a także opisy/ serie przypadków;</li> </ul> </li> <li>badania w postaci pełnotekstowych publikacji lub dostępne tylko w formie abstraktów;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>badania: <ul style="list-style-type: none"> <li>oceniające właściwości farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne,</li> <li>przeprowadzone z zastosowaniem modeli zwierzęcych,</li> <li>oceniające efektywność kosztową,</li> <li>przeprowadzone na liniach komórkowych i tkankach, w warunkach <i>in vitro</i>.</li> </ul> </li> </ul>

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Inne kryteria	Badania opublikowane w języku angielskim oraz polskim.	

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w bazie Medline (via PubMed), Embase oraz Cochrane Library. Dodatkowo przeszukano także medyczne serwisy internetowe oraz rejestry badań klinicznych. Jako datę wyszukiwania podano 22 lutego 2021 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystane hasła, czy sposobu ich łączenia.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (via PubMed), Embase oraz Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących analizowanego wskazania i ocenianej interwencji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 21.03.2022 r.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono jedno pierwotne badanie z randomizacją – badanie III fazy o akronimie POLO – porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania olaparybu względem placebo w leczeniu podtrzymującym u pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki i dziedziczną mutacją w genie *BRCA1/2*, którzy nie doświadczyli progresji w czasie chemioterapii pierwszej linii opartej na związkach platyny.

Do badania POLO włączano chorych, którzy otrzymali co najmniej 16-tygodniową chemioterapię opartą na pochodnych platyny w ramach I linii leczenia (nie określano maksymalnej liczby cykli). Kwalifikowano pacjentów, którzy nie mogli być skutecznie leczeni za pomocą chemioterapii opartej na platynie aż do progresji, tj. osoby, które przerwały chemioterapię z powodu braku tolerancji lub które zakończyły zaplanowany cykl leczenia<sup>3</sup>.

Charakterystyka badania POLO została przedstawiona w kolejnym podrozdziale.

Nie odnaleziono opracowań wtórnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

<sup>3</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/lynparza-h-c-003726-ii-0033-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/lynparza-h-c-003726-ii-0033-epar-assessment-report-variation_en.pdf) (dostęp: 20.04.2022)

4.1.3.1. **Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy****Tabela 12. Skrótowa charakterystyka badania POLO włączonego do przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>POLO</b> (Golan 2019) [NCT02184195] <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> AstraZeneca, grant z National Institutes of Health National Cancer Institute Cancer Center.</p>	<p>Badanie III fazy, wieloośrodkowe (119 ośrodków w 12 krajach) z randomizacją, podwójnie zaślepione. <u>Randomizacja</u> w stosunku 3:2 bez stratyfikacji <u>Hipoteza:</u> superiority <u>Okres obserwacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• randomizacja od 01.2015 do 01. 2019;</li> <li>• dla PFS mediana okresu obserwacji w gr. badanej 9,1 mies. (zakres: 0 – 39,6), w gr. kontrolnej 3,8 mies. (zakres 0 – 29,8) - data odcięcia 15.01.2019;</li> <li>• dla OS mediana okresu obserwacji w gr. badanej 31,1 mies., w gr. kontrolnej 23,9 mies. - data odcięcia 21.07.2020;</li> </ul> <p><u>Interwencja:</u> Grupa badana: olaparyb 300 mg (tabletki) 2 razy na dobę; Grupa kontrolna: placebo 2 razy na dobę <u>Okres leczenia:</u> do momentu potwierdzonej centralnie obiektywnej radiologicznej progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. <b>Crossover (przejście) do grupy olaparybu nie było dozwolone.</b> Zastosowanie kolejnych linii leczenia było decyzją lekarza.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>• cytologiczne lub histologiczne potwierdzenie przerzutowego gruczolakoraka trzustki;</li> <li>• potwierdzona centralnie obecność patogennej lub potencjalnie patogennej dziedzicznej mutacji w genie <i>BRCA1</i> lub/ i <i>BRCA2</i>;</li> <li>• stosowanie w sposób ciągły przez co najmniej 16 tygodni chemioterapii I linii opartej na związkach platyny i osiągnięcie co najmniej kontroli choroby w wyniku chemioterapii I linii;</li> <li>• brak udokumentowanej progresji choroby w badaniach obrazowych w okresie 4 tygodni od randomizacji;</li> <li>• ustąpienie lub redukcja nasilenia do 1. stopnia toksyczności wynikającej z poprzedniego leczenia przed randomizacją (za wyjątkiem utraty włosów, obwodowej neuropatii 3. stopnia oraz anemii 2. stopnia [jeśli stężenie hemoglobiny wynosiło <math>\geq 9</math> g/dl i nie wykonywano transfuzji krwi w czasie poprzednich 28 dni]);</li> <li>• chorzy, którzy otrzymywali pochodne platyny z zamiarem wyleczenia innego wcześniejszego nowotworu (np. raka jajnika) lub w ramach terapii adjuwantowej lub neoadjuwantowej raka trzustki musieli wykazać co najmniej 12 miesięcy przerwy pomiędzy ostatnią dawką terapii zawierającej związku platyny a pierwszą dawką chemioterapii zastosowaną w leczeniu przerzutowego raka trzustki;</li> <li>• prawidłowa funkcja narządów oraz akceptowalna funkcja szpiku kostnego w okresie 4 tygodni przed podaniem pierwszej dawki leków w ramach badania,</li> <li>• stan sprawności ogólnej 0-1 według ECOG;</li> <li>• stan pomenopauzalny lub negatywny wynik testu ciążyowego u kobiet w wieku rozrodczym,</li> <li>• zgoda na dwukrotne pobranie próbek krwi w celu potwierdzenia mutacji;</li> <li>• dostępność odpowiednio spreparowanych próbek z tkanki guza pierwotnego lub zmiany przerzutowej.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mutacje w <i>BRCA1/2</i> określone jako niepatogenne;</li> <li>• wystąpienie progresji choroby w okresie od rozpoczęcia</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• czas przeżycia wolny od progresji (PFS) w ocenie niezależnej, centralnej komisji.</li> </ul> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• czas przeżycia wolny od progresji (PFS) w ocenie badaczy;</li> <li>• czas przeżycia do drugiej progresji (PFS2);</li> <li>• czas przeżycia całkowitego (OS);</li> <li>• wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR);</li> <li>• jakość życia;</li> <li>• profil bezpieczeństwa.</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>chemioterapii I linii do randomizacji;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• chemioterapia cytotoksyczna lub niehormonalne leczenie ukierunkowane w czasie 28 dni cyklu 1.;</li> <li>• paliatywna radioterapia w czasie 14 dni przed rozpoczęciem cyklu 1.;</li> <li>• wcześniejsze stosowanie inhibitorów PARP, w tym olaparybu;</li> <li>• rozpoznanie innego pierwotnego nowotworu, za wyjątkiem odpowiednio leczonego nieczerniakowego raka skóry, leczonego radykalnie raka szyjki macicy in situ, przewodowego rak in situ, raka endometrium w stadium 1. lub innych guzów litych, także chłoniaków (bez zajęcia szpiku kostnego) leczonych radykalnie oraz bez objawów choroby przez <math>\geq 5</math> lat przed włączeniem do badania;</li> <li>• odcinek QTc <math>\geq 470</math> msekund w spoczynkowym badaniu EKG wykryty co najmniej 2-krotnie w czasie 24 godzin lub rodzinny zespół długiego odcinka QT;</li> <li>• jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów CYP3A4/5, takich jak m.in. ketokonazol, itraconazol, rytonawir, indinawir, saquinawir, telitromycyna, klarytromycyna, nelfinawir;</li> <li>• przetrwała toksyczność (o nasileniu <math>\geq 2</math> stopnia) poprzedniego leczenia przeciwnowotworowego, za wyjątkiem utraty włosów oraz obwodowej neuropatii o nasileniu 3. stopnia;</li> <li>• rozpoznanie zespołu mielodysplastycznego/ ostrej białaczki szpikowej;</li> <li>• duże zabiegi chirurgiczne w czasie 2 tygodni przed rozpoczęciem badania;</li> <li>• stan immunosupresji, m.in. w wyniku zakażenia wirusem HIV;</li> <li>• klinicznie istotne, nieodpowiednio kontrolowane schorzenia (m.in. infekcje wymagające podawania antybiotyków IV generacji, objawowa, zastoinowa niewydolność serca, niestabilna dławica piersiowa, zawał mięśnia sercowego w czasie ostatnich 3 miesięcy, rozległa, obustronna choroba śródmiąższowa płuc, choroby psychiczne, które mogłyby ograniczać zdolność do podporządkowywania się procedurom w badaniu, a także inne zaburzenia, które w ocenie badaczy mogłyby narażać chorych na ryzyko toksyczności zastosowanego leczenia;</li> <li>• niezdolność do połykania tabletek, a także zaburzenia żołądkowo-jelitowe mogące wpływać na</li> </ul>	

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		wchlanianie badanego leku; • ciąża lub okres karmienia piersią; • allogeniczny przeszczep szpiku kostnego w przeszłości; • znana nadwrażliwość na olaparyb lub jakiegokolwiek substancje pomocnicze produktu; • pełna transfuzja krwi w okresie co najmniej 120 dni przed rozpoczęciem badania, co mogłoby zakłócać wyniki testu na obecność mutacji BRCA. Liczba pacjentów: N=154 Grupa badana (olaparyb): 92 Grupa kontrolna (placebo): 62	

Szczegółowy opis wskazanego w tabeli badania znajduje się w rozdziale w 13.4 AKL Wnioskodawcy.

W ramach dodatkowej analizy włączone przez Wnioskodawcę zostały publikacje niższej jakości – opisy przypadków (Marco 2020, Sutton 2021, Assaf 2021, Rubinson 2021, Hoefler 2021) oraz badania TAPUR (Ahn 2020) i Shui 2020, które nie spełniały kryteriów włączenia do przeglądu, ze względu na brak pełnotekstowej publikacji. Publikacje te zostały opisane w rozdziale 6 AKL wnioskodawcy.

### **Charakterystyka pacjentów z badania POLO**

Ogólnie charakterystyka chorych w obu badanych ramionach była zbliżona. W badaniu POLO mediana wieku pacjentów wyniosła 57 lat w obu grupach. U większości pacjentów stan sprawności według ECOG wyniósł 0 (71% w grupie olaparybu i 61% w grupie placebo). Lokalizacja zmian przerzutowych przed chemioterapią kształtowała się następująco: wątroba 72%, płuco 10% i inne miejsca 50%. Zdecydowana większość badanych (około 80%) otrzymywała w ramach pierwszej linii chemioterapię w wariacie FOLFIRINOX. Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

**Tabela 13. Charakterystyka populacji włączonej do badania POLO**

Cecha	Olaparyb (N=92)	Placebo (N=62)	
Wiek w momencie randomizacji – mediana (zakres) [lata]	57 (37–84)	57 (36–75)	
Wiek ≥65 lat w momencie randomizacji; n (%)	28 (30%)	13 (21%)	
Płeć męska; n (%)	53 (58%)	31 (50%)	
Rasa; n (%)	Biała	82 (89,1%)	59 (95,2%)
	Czarna / afroamerykańska	5 (5,4%)	0 (0,0%)
	Azjatycka	4 (4,3%)	2 (3,2%)
	Inna	1 (1,1%)	1 (1,6%)
Stan sprawności ogólnej według ECOG; n (%)	0 – normalna aktywność	65 (71%)	38 (61%)
	1 – ograniczona aktywność	25 (27%)	23 (37%)
	Brak danych	2 (2%)	1 (2%)
Rodzaj mutacji BRCA; n (%)*	BRCA1	29 (32%)	16 (26%)
	BRCA2	62 (67%)	46 (74%)
	BRCA1 + BRCA2	1 (1%)	0 (0%)
Czas od diagnozy do randomizacji; mediana (zakres) [miesiące]	6,9 (3,6–38,4)	7,0 (4,1–30,2)	
Umiejscowienie przerzutów przed chemioterapią; n (%)	Wątroba	61 (66,3%)	48 (77,4%)
	Płuco	10 (10,9%)	5 (8,1%)
	Otrzewna	10 (10,9%)	5 (8,1%)
	Inne	14 (15,2%)	8 (12,9%)
Chemioterapia oparta na związkach platyny w I linii leczenia, n (%)	FOLFIRINOX (różne warianty)^	79 (86%)	50 (81%)
	Gemcytabina + cisplatyna	2 (2%)	3 (5%)
	Inne schematy zawierające związki platyny^	10 (11%)	8 (13%)
	Brak danych	1 (1%)	1 (2%)

Cecha		Olapyryb (N=92)	Placebo (N=62)
Czas trwania chemioterapii w I linii leczenia przed randomizacją	Mediana (zakres)	5,0 (2,5–35,2)	5,1 (3,4–20,4)
	16 tygodni – 6 miesięcy; n (%)	61 (66%)	40 (65%)
	>6 miesięcy; n (%)	30 (33%)	21 (34%)
	Brak danych	1 (1%)	1 (2%)
Najlepsza uzyskana odpowiedź na chemioterapię w I linii leczenia; n (%)	Całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie	46 (50%)	30 (48%)
	Stabilna choroba	45 (49%)	31 (50%)
	Brak danych	1 (1%)	1 (2%)
Status choroby po chemioterapii opartej na związkach platyny; n (%)	Mierzalna	78 (84,8%)	52 (83,9%)
	Niemierzalna lub brak objawów	13 (14,1%)	6 (9,7%)
	Brak danych	1 (1,1%)	4 (6,5%)
Stężenie albumin; mediana (zakres) [g/l]		41,0 (32–48)	40,0 (34–50)

\* u 4 pacjentów poddanych randomizacji w oparciu o stwierdzenie mutacji *BRCA* w lokalnym laboratorium, nie wykazano tego typu mutacji w analizie potwierdzającej, wykonanej w ramach badania; ^Do pozostałych schematów należały: FOLFOX (5,8%), GEMOX (3,9%), Gemcytabina/nab-paklitaksel/ kapecytabina/ cisplatyna (2,6%), XELOX (1,9%), oksaliplatyna (1,3%), Gemcytabina/ epirubicyna/ kapecytabina/ cisplatyna (1,3%), FOLFIRI/ cisplatyna (0,7%), FOLFOX/ nab-paklitaksel (0,7%), 5-fluorouracyl/ karboplatyna (0,7%), FOLF/ cisplatyna (0,7%)

### Definicje punktów końcowych

Tabela 14. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniu POLO

Punkt końcowy	Definicja
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby, PFS	Czas od randomizacji do wystąpienia obiektywnej, radiologicznej progresji choroby (potwierdzonej przez badaczy z niezależnej, centralnej komisji BICR na podstawie zmodyfikowanych kryteriów RECIST [ang. <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i> ], wersji 1.1.) lub zgonu z jakichkolwiek przyczyn.
Czas przeżycia całkowitego, OS	Czas od randomizacji do zgonu z jakichkolwiek przyczyn.
Czas przeżycia do wystąpienia drugiej progresji choroby, PFS2	Czas od randomizacji do wystąpienia obiektywnej, radiologicznej lub objawowej progresji choroby (ocenionej przez badacza) lub zgonu z jakichkolwiek przyczyn.
Obiektywna odpowiedź na leczenie, ORR	Liczba pacjentów z całkowitą (CR) lub częściową odpowiedzią na leczenie (PR), oceniana przez niezależną, centralną, zaślepioną komisję BICR na podstawie zmodyfikowanych kryteriów RECIST wśród chorych, u których ocena była możliwa.
Czas do kolejnej terapii, TFST/TSST	Czas od randomizacji do pierwszej/drugiej kolejnej terapii przeciwnowotworowej lub zgonu.
Jakość życia	Przedstawiano jako średnia zmiana względem wartości wyjściowej. Oceniano za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (ang. <i>30-item European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire</i> ), który uzupełniany był przez pacjentów przed rozpoczęciem badania, a następnie co 4 tygodnie do czasu wystąpienia progresji, w momencie przerwania leczenia w ramach badania oraz 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki badanego preparatu. Zakres punktów do uzyskania w EORTC QLQ-C30 wynosił od 0 do 100, przy czym wyższa punktacja wskazywała na lepszą jakość życia, a zmiana o co najmniej 10 punktów była określana jako klinicznie istotna.
Profil bezpieczeństwa	Rodzaj i częstość występowania działań/ zdarzeń niepożądanych zgodnie z kryteriami NCI CTCAE [ <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ], wersji 4.0. Dane odnośnie bezpieczeństwa terapii oceniane były w populacji obejmującej wszystkich pacjentów, którzy otrzymali $\geq 1$ dawkę przydzielonego leku

Źródło: Golan 2019, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02184195?term=NCT02184195&draw=2&rank=1> oraz AKL Wnioskodawcy

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca przeprowadził ocenę ryzyka systematycznego badania POLO według zaleceń Cochrane. Ryzyko dotyczące wybiórczego raportowania wyników zostało ocenione przez Wnioskodawcę jako niejasne ze względu na brak dostatecznej ilości informacji. Ryzyko w pozostałych domenach oszacowano jako niskie. Ogólne ryzyko błędu w badaniu POLO jest niejasne. Zdaniem Analityków Agencji z uwagi na brak opisu zaślepienia, ryzyko w kategorii dotyczącej zaślepienia uczestników i personelu można ocenić jako niejasne, jednak nie wpłynie to na końcową ogólną ocenę ryzyka.

**Tabela 15. Ryzyko błędu systematycznego w badaniu POLO w skali RISK OF BIAS 2**

Domena	Metoda randomizacji	Odchylenie od założonej interwencji	Niekompletność danych	Pomiar punktu końcowego	Wybiórcze raportowanie wyników	Ogółem
Ocena ryzyka	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Pewne obawy	Pewne obawy

Ocena jakości dodatkowych badań TAPUR i Shui 2020 nie była możliwa ze względu na brak pełnotekstowych publikacji.

#### Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (str. 96-98 AKL Wnioskodawcy):

##### Badanie RCT o akronimie POLO:

- „w badaniu uwzględniono relatywnie mało liczną populację. Należy jednak wziąć pod uwagę fakt względnie rzadkiego występowania raka trzustki z mutacjami w *BRCA1/2*; przez okres 4 lat w 119 ośrodkach klinicznych skryningowi poddano 3 315 pacjentów, a randomizacji – 154”;
- „projekt badania zakładał porównanie terapii podtrzymującej odpowiedź na leczenie (CR/ PR/ SD) uzyskaną w wyniku poprzedniej chemioterapii, stąd też na potrzeby badania zaakceptowano placebo jako odpowiedni komparator w grupie kontrolnej, a nie kontynuację aktywnego leczenia (stąd też w badaniu niedozwolony był mechanizm cross-over). Randomizacja do badania POLO była przeprowadzona w momencie, gdy pacjenci z kontrolą choroby nie mogli dłużej tolerować chemioterapii opartej na związkach platyny lub gdy zakończyli 6-miesięczną terapię opartą na schemacie FOLFIRINOX”;
- „w momencie rozpoczęcia badania POLO dostępne były wyniki badania Conroy z 2011 roku, w którym w ramach którego porównywano chemioterapię wielolekową FOLFIRINOX względem gemcytabiny. W badaniu tym wykazano wyższość chemioterapii opartej na platynie, gdzie rekomendowaną długością leczenia było 6 miesięcy. Natomiast w żadnych ze zidentyfikowanych wytycznych praktyki klinicznej (por. dokument APD nie sprecyzowano czasu trwania chemioterapii pierwszej linii i nie określono czy leczenie to powinno być stosowane przez określony czas czy do momentu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności”;
- „pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w badaniu był czas przeżycia wolny od progresji (PFS). Jedynym z argumentów za przyjęciem PFS jako pierwszorzędownego punktu końcowego jest założenie, że osiągnięcie mediany przeżycia całkowitego (OS) może trwać nawet wiele lat. W takich przypadkach zastosowanie PFS może skrócić czas trwania badania i przyspieszyć zatwierdzenie nowych metod leczenia oraz umożliwić skuteczne leczenie pacjentów. Jednocześnie w badaniu POLO osiągnięto medianę OS w obu grupach, co nie jest zaskakujące biorąc pod uwagę bardzo złe rokowania u pacjentów z przerzutowym rakiem trzustki. W badaniach klinicznych dotyczących stosowania chemioterapii w zaawansowanym raku trzustki wskazywano, że PFS może być traktowany jako surogatowy punkt końcowy względem OS. Niemniej jednak należy zwrócić uwagę, że w badaniu POLO mimo iż wykazano statystycznie istotną różnicę w PFS na korzyść olaparybu względem placebo, nie zaobserwowano różnic w OS między tymi dwoma grupami”;
- „badanie POLO nie miało wystarczającej mocy statystycznej aby potwierdzić istotne różnice między grupami w zakresie czasu przeżycia całkowitego”;
- „w badaniu analizowano czas przeżycia do drugiej progresji lub zgonu (PFS2); agencja EMA zaleca, aby w sytuacji gdy dostarczenie maksymalnie dojrzałych danych dla przeżyć całkowitych (OS) może nie być możliwe, w badaniach onkologicznych należy uwzględniać punkt końcowy w postaci PFS2 w celu dostarczenia dowodów potwierdzających wartość leku”.

##### Inne badania uwzględnione w analizie klinicznej:

- „zidentyfikowano badania o niższej wiarygodności tj. retrospektywne badania obserwacyjne oraz badanie koszykowe, które nie spełniały predefiniowanych kryteriów włączenia do analizy, niemniej zdecydowano o uwzględnieniu ich wyników w uzupełniającej analizie. Badania te dostępne były tylko w postaci abstraktów konferencyjnych, stąd też niemożliwa była ocena ich stopnia wiarygodności w odpowiednich skalach (NICE oraz NOS)”;
- „w koszykowym badaniu o akronimie TAPUR uwzględniono pacjentów z zaawansowanym rakiem trzustki (bez wyszczególnienia typu morfologicznego nowotworu) oraz z dziedzicznymi, a także somatycznymi mutacjami w *BRCA1/2*, a wyniki przedstawiono łącznie. Ponadto, analizowani chorzy otrzymywali olaparyb w postaci tabletek (300 mg/2x dobę) lub kapsułek (400 mg/2x dobę)”;
- „retrospektywne badanie Shui 2020 przeprowadzone zostało wśród pacjentów narodowości chińskiej i uwzględniało chorych z przewodowym gruczolakorakiem trzustki, ale z różnego rodzaju mutacjami w szlaku mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA; w abstrakcie przedstawiono jedynie wartości parametru HR oraz p dla czasu przeżycia całkowitego (OS) w wyniku stosowania olaparybu lub chemioterapii opartej na związkach platyny”;



- „publikacja Marco 2020 stanowiła jedynie opis pojedynczego przypadku; przypadek opisany w publikacji dotyczył rozpoznania bardzo rzadkiego typu nowotworu zewnątrzwydzielniczej części trzustki – śluzowego gruczolakotorbielakoraka”.

#### **Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

- Badanie POLO obejmowało pacjentów, którzy nie mogą być skutecznie leczeni z zastosowaniem chemioterapii aż do wystąpienia progresji. Tymczasem zapisy uzgodnionego programu lekowego nie zawężają populacji tylko do pacjentów z brakiem tolerancji chemioterapii lub po zakończeniu leczenia, ale obejmują także grupę chorych, u których chemoterapia mogłaby być kontynuowana. Według raportu oceniającego produkt Lynparza przez EMA (EPAR 2020): jeżeli terapia oparta na pochodnych platyny jest tolerowana, zazwyczaj jest ona kontynuowana powyżej 16 tygodni. Także zdaniem Agencji, u części pacjentów tolerowana chemioterapia I linii może być kontynuowana. Szczegółowo wybór komparatora oceniono w rozdz. 3.6. niniejszej analizy. Wnioskodawca nie zidentyfikował badania oceniającego skuteczność kontynuacji do progresji chemioterapii opartej na pochodnych platyny w analizowanej populacji;
- Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu POLO było przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu, PFS. Zalecanym punktem końcowym w przerzutowym rakiem trzustki jest przeżycie całkowite, OS (EPAR 2020);
- Zdaniem EMA wybór PFS jako pierwszorzędowego punktu końcowego może nie być w pełni wystarczający. W kontekście terapii podtrzymującej, PFS2 jest uważany za cenny w ocenie wpływu terapii na profil lekooporności guza i aktywność terapii następnej linii (EPAR 2020);
- W badaniu POLO 1,1% (1/92) chorych w grupie olaparybu otrzymało inhibitor PARP po progresji w ramach kolejnej terapii, w ramieniu placebo odsetek ten był wyższy i wyniósł 14,5% (9/62) – istnieje niepewność jaki wpływ miało to na wyniki w zakresie OS;
- Badanie POLO nie było zaprojektowane, by wykazać skuteczność interwencji w podgrupach, stąd też wyniki dla subpopulacji ze względu na małą liczebność należy interpretować z ostrożnością;
- Brak jest pełnotekstowej publikacji dla końcowych wyników badania POLO w zakresie OS – dostępne wyniki przedstawione są jedynie w formie abstraktu i posteru konferencyjnego.

#### **4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy**

##### **Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (str. 96 AKL Wnioskodawcy):**

- „zidentyfikowano tylko 1 pierwotne rejestracyjne badanie kliniczne wysokiej jakości, w którym oceniano efekty kliniczne olaparybu w monoterapii w leczeniu podtrzymującym u pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki z obecnością dziedzicznych mutacji w *BRCA1/2* w bezpośrednim porównaniu z placebo. Jednocześnie, olaparyb był także testowany w szeregu badań klinicznych o akronimie SOLO1, SOLO2, PAOLA1, OlympiAD oraz PROfound obejmujących chorych z nabłonkowym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, HER2-ujemnym miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym rakiem piersi oraz z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego”;
- „nie zidentyfikowano żadnych badań wtórnych, w których uwzględniono dane dotyczące leczenia podtrzymującego za pomocą olaparybu w analizowanej populacji chorych. Wynika to z faktu, że olaparyb jest dotychczas jedynym inhibitorem PARP zarejestrowanym w leczeniu podtrzymującym u chorych na raka trzustki i dostępne jest jedno rejestracyjne badanie kliniczne III fazy o wysokim poziomie wiarygodności. Podkreślić należy również rzadkie występowanie raka trzustki z mutacjami w genach *BRCA*”.

##### **Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

- [Redacted]

- W ramach uzupełnienia analizy opisano przegląd systematyczny z metaanalizą Mohyuddin 2020, [Redacted]

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Wyniki z badania POLO raportowane były dla dwóch punktów odcięcia zbierania danych:

- 15.01.2019 r. (**DOC1**) – przedstawione w publikacji pierwotnej Golan 2019, mediana okresu obserwacji dla PFS wynosiła 9,1 miesiące i 3,8 miesiące odpowiednio w grupie badanej i w grupie kontrolnej;
- 21 lipca 2020 r. (**DOC2**) – przedstawione w abstrakcie i na posterze konferencyjnym Golan 2021/ Golan 2021a, mediana okresu obserwacji wynosiła 31,3 miesiące w ramieniu olaparybu, zaś w grupie placebo 23,9 miesiące.

Wyniki dotyczące jakości życia raportowane były w publikacji Golan 2019 oraz Hammel 2019.

#### Czas przeżycia wolny od progresji choroby lub zgonu, PFS

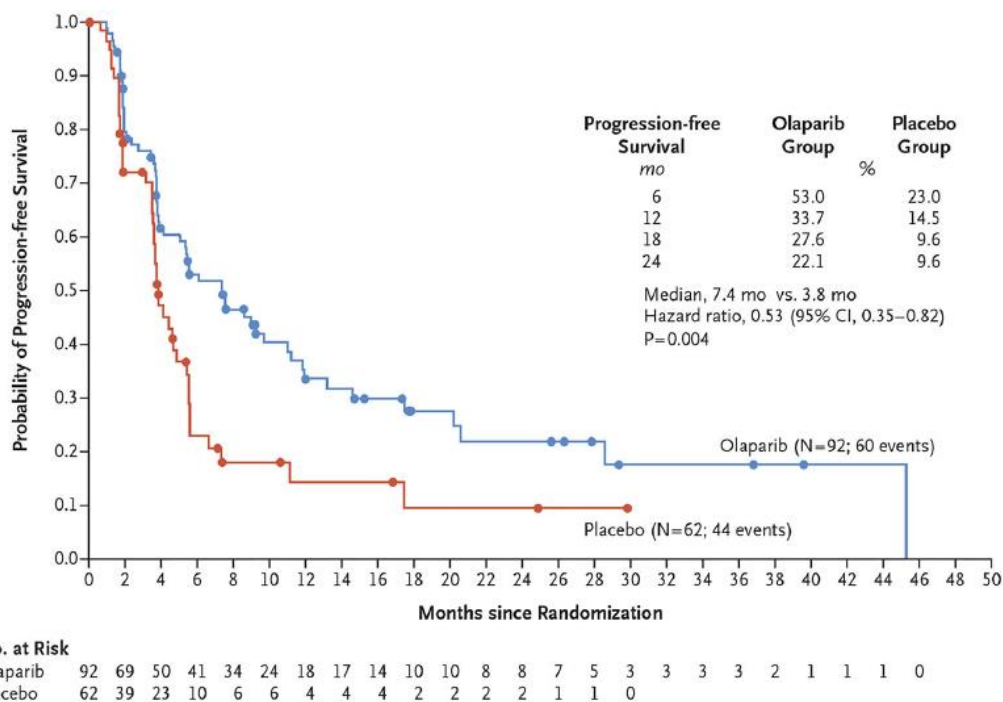
W badaniu POLO wykazano, że stosowanie olaparybu w ramach terapii podtrzymującej w porównaniu do placebo wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem mediany czasu do progresji lub zgonu o 3,6 miesiące. W grupie leczonych olaparybem odnotowano istotne statystycznie mniejsze o 47% ryzyko progresji lub zgonu niż w ramieniu placebo (ocena BICR).

Wyniki zebrane w ramach finalnej analizy były zbliżone do pierwotnych wyników: odnotowano istotne statystycznie wydłużenie o 3 miesiące mediany PFS oraz redukcję ryzyka progresji lub zgonu o 51% w grupie olaparybu względem placebo (ocena badacza).

**Tabela 16. Wyniki w zakresie przeżycia wolnego od progresji lub zgonu – badanie POLO, populacja ITT**

Punkt końcowy	Olaparyb, N=92	Placebo, N=62	HR [95%CI]	Wartość p
<b>Przeżycie wolne od progresji, PFS, mediana [mies.]</b>				
<b>Ocena BICR – DCO1*</b>	7,4	3,8	<b>0,53 [0,35; 0,82]</b>	<b>0,004</b>
<b>Ocena badacza – DCO1*</b>	6,3	3,7	<b>0,51 [0,34; 0,78]</b>	<b>0,002</b>
<b>Ocena badacza – DCO2**</b>	6,7 <sup>#</sup>	3,7 <sup>#</sup>	<b>0,49 [0,33; 0,73]</b>	<b>0,0004</b>

BICR – zaślepiiony, niezależny, centralny komitet; DCO1: Data odcięcia:15.01.2019; DCO2: Data odcięcia: lipiec 2020; \*na podstawie Golan 2019; \*\* na podstawie Golan 2021/Golan 2021a; <sup>#</sup> wartości podane w AKL Wnioskodawcy, nie odnaleziono w publikacjach referencyjnych



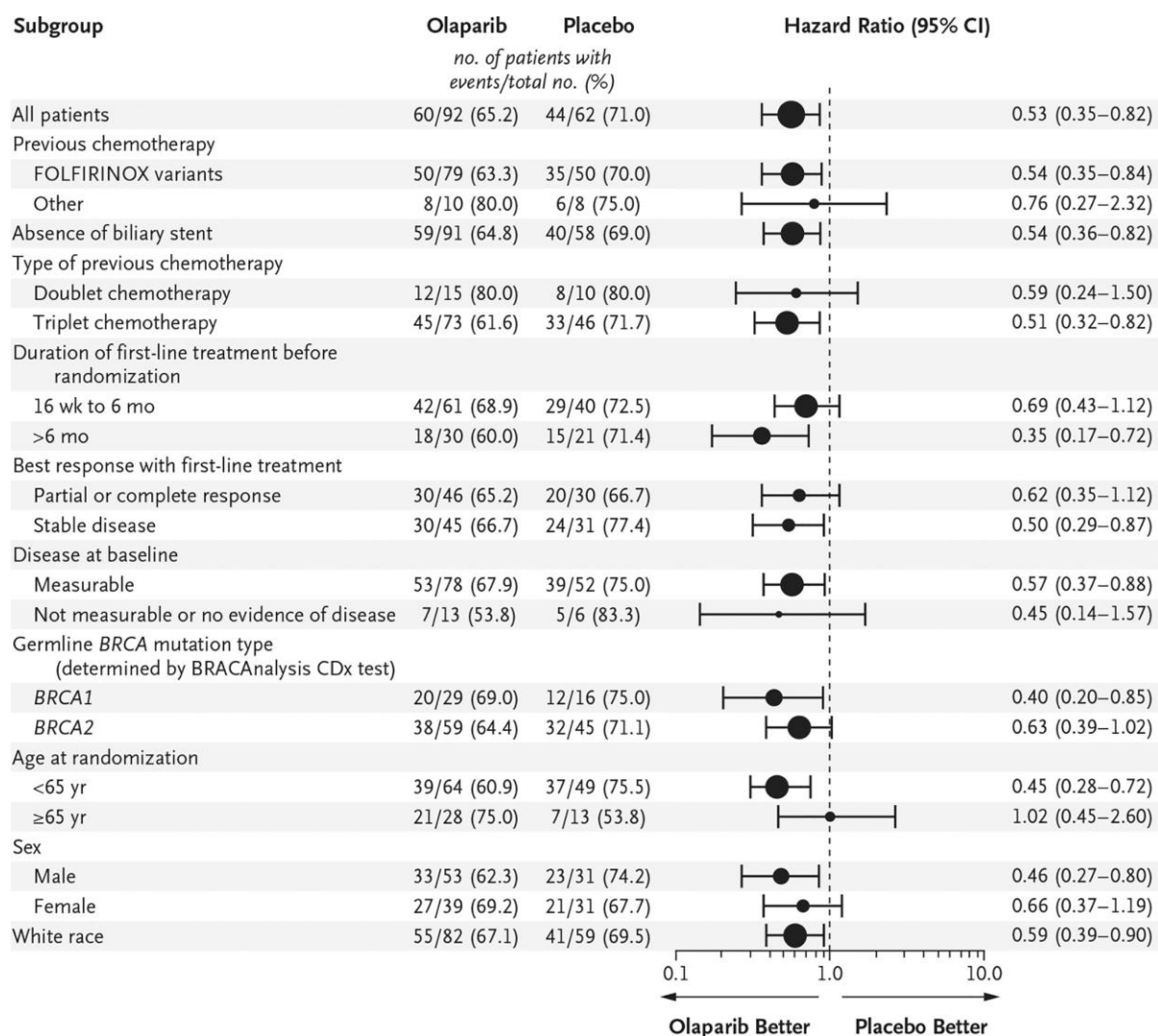
**Rysunek 1. Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia bez progresji choroby, ocena BICR (data odcięcia danych: 15.01.2019 r.)**

### Analiza PFS w podgrupach

Na poniższym wykresie przedstawiono wyniki analizy przeżycia wolnego od progresji w wyodrębnionych subpopulacjach pacjentów włączonych do badania POLO.

Należy mieć na uwadze, że badanie nie posiadało wystarczającej mocy do oceny skuteczności w poszczególnych podgrupach, stąd wyniki należy interpretować z ostrożnością. Analiza PFS w zdefiniowanych podgrupach (przedstawiona w powyższej tabeli) miała na celu ustalenie spójności efektu leczenia.

Na podstawie analizy w podgrupach można uznać, że uzyskane wyniki były spójne we wszystkich wyodrębnionych subpopulacjach.



Rysunek 2. Analiza PFS w wyodrębnionych podgrupach badania POLO (Golan 2019)

### Czas przeżycia całkowitego, OS

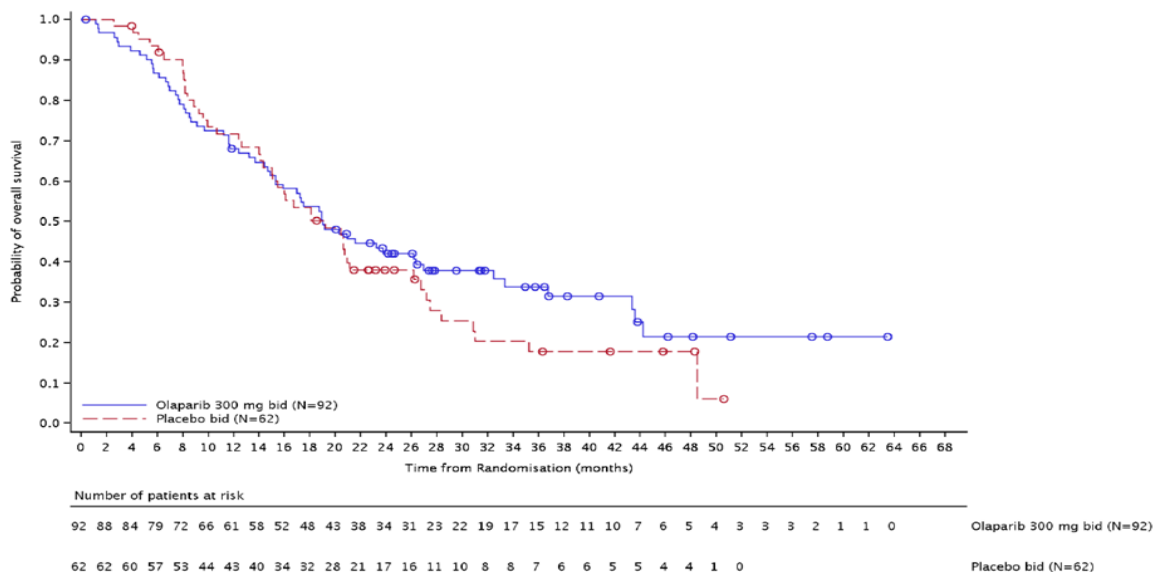
Końcowa analiza danych badania POLO nie wykazała różnic znamiennej statystycznie w zakresie przeżycia całkowitego. Mediana OS była zbliżona pomiędzy grupami i wynosiła 19,0 miesięcy w ramieniu olaparybu oraz 19,2 miesięcy wśród stosujących placebo.

W posterze Golan 2021a wskazano, iż po 3 latach obserwacji przy życiu pozostało 33,9% chorych leczonych olaparybem i 17,8% otrzymujących placebo w ramach terapii podtrzymującej.

Tabela 17. Wyniki w zakresie przeżycia całkowitego – badanie POLO, populacja ITT

Punkt końcowy	Olaparyb, N=92	Placebo, N=62	HR [95%CI]	Wartość p
<b>Przeżycie całkowite, OS, mediana [mies.]</b>				
Ocena badacza – DCO1*	18,9	18,1	0,91 [0,56; 1,46]	0,68
Ocena badacza – DCO2**	19,0	19,2	0,83 [0,56; 1,22]	0,3487

BICR – zaślepiiony, niezależny, centralny komitet; DCO1: Data odcięcia: 15.01.2019; DCO2: Data odcięcia: lipiec 2020; \*na podstawie Golan 2019; \*\* na podstawie Golan 2021/Golan 2021a



Rysunek 3. Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia całkowitego, ocena BICR (data odcięcia danych: lipiec 2020 r.)

### Czas przeżycia do drugiej progresji choroby lub zgonu, PFS2

W ramach końcowej analizy danych badania POLO odnotowano, że stosowanie olaparybu w leczeniu podtrzymującym wiązało się z wydłużeniem o 7,6 miesiący mediany czasu przeżycia do drugiej progresji choroby lub zgonu w porównaniu do placebo, jednak wykazana różnica nie była istotna statystycznie.

Tabela 18. Wyniki w zakresie czasu do drugiej progresji lub zgonu – badanie POLO, populacja ITT

Punkt końcowy	Olaparyb, N=92	Placebo, N=62	HR [95%CI]	Wartość p
<b>Przeżycie wolne od drugiej progresji, PFS2, mediana [mies.]</b>				
Ocena badacza – DCO1*	13,2	9,2	0,76 [0,46; 1,23]	0,26
Ocena badacza – DCO2**	16,9	9,3	0,66 [0,43; 1,02]	0,0613

DCO1: Data odcięcia: 15.01.2019; DCO2: Data odcięcia: lipiec 2020; \*na podstawie Golan 2019; \*\* na podstawie Golan 2021/Golan 2021a

### Odpowiedź na leczenie, ORR

Odpowiedź na leczenie oceniano wśród chorych z mierzalną chorobą w momencie randomizacji. Zgodnie z niezależną oceną BICR, odpowiedź na leczenie wystąpiła u 23% pacjentów z grupy badanej oraz u około 12% chorych w ramieniu kontrolnym, ale obserwowana różnica nie osiągnęła istotności statystycznej.

Całkowitą odpowiedź na leczenie (CR) odnotowano u dwóch chorych stosujących olaparyb i zgodnie z publikacją Golan 2019 odpowiedź ta utrzymywała się w momencie pierwszego zbierania danych.

Tabela 19. Wyniki w zakresie obiektywnej odpowiedzi na leczenie – badanie POLO

Punkt końcowy	Olaparyb, N=78	Placebo, N=52	OR [95%CI]	Wartość p
<b>Obiektywna odpowiedź na leczenie, ORR, n (%)</b>				
Ocena BICR – DCO1*	18 (23,1%)	6 (11,5%)	2,30 [0,89; 6,76]	0,10

DCO1: Data odcięcia: 15.01.2019; \*na podstawie Golan 2019

Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie wynosiła 5,4 miesiący w grupie badanej i 3,6 miesiący w grupie kontrolnej (publikacja Golan 2019).

Z kolei mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie była prawie 7-krotnie dłuższa w grupie badanej względem kontrolnej i wynosiła 24,9 miesiący w grupie stosujących olaparyb, a w ramieniu placebo 3,7 miesiący (publikacja Golan 2019).

### Czas do przerwania leczenia, TDT

Wyniki analizy końcowej wykazały, że w grupie olaparybu czas od randomizacji do przerwania terapii był istotnie statystycznie dłuższy (o 3,7 miesiący) względem grupy kontrolnej. Wyniki analizy pierwotnej były zbieżne z analizą końcową.

**Tabela 20. Wyniki w zakresie czasu do przerwania leczenia – badanie POLO, populacja ITT**

Punkt końcowy	Olaparyb, N=92	Placebo, N=62	HR [95%CI]	Wartość p
<b>Czas do przerwania leczenia, TDT, mediana [mies.]</b>				
Ocena badacza – DCO1*	7,2	3,8	<b>0,45 [0,30; 0,67]</b>	<b>0,0001</b>
Ocena badacza – DCO2**	7,5	3,8	<b>0,43 [0,29; 0,63]</b>	<b>&lt;0,0001</b>

DCO1: Data odcięcia: 15.01.2019; DCO2: Data odcięcia: lipiec 2020; \*na podstawie Golan 2019; \*\* na podstawie Golan 2021/Golan 2021a

### Czas do kolejnej terapii

W ramach finalnej analizy wykazano, że stosowanie olaparybu wiązało się z wydłużeniem o 3,6 miesiący czasu do rozpoczęcia pierwszej kolejnej terapii oraz o 5,3 miesiący do rozpoczęcia drugiej kolejnej terapii w porównaniu do placebo, a uzyskane różnice były istotne statystycznie.

**Tabela 21. Wyniki w zakresie czasu do rozpoczęcia kolejnej terapii – badanie POLO, populacja ITT**

Punkt końcowy	Olaparyb, N=92	Placebo, N=62	HR [95%CI]	Wartość p
<b>Czas do pierwszej kolejnej terapii, TFST, mediana [mies.]</b>				
Ocena badacza – DCO1*	8,6	5,7	<b>0,50 [0,32; 0,76]</b>	<b>0,0013</b>
Ocena badacza – DCO2**	9,0	5,4	<b>0,44 [0,30; 0,67]</b>	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Czas do drugiej kolejnej terapii, TSST, mediana [mies.]</b>				
Ocena badacza – DCO1*	13,2	9,2	0,68 [0,44; 1,05]	0,083
Ocena badacza – DCO2**	14,9	9,6	<b>0,61 [0,42; 0,89]</b>	<b>0,0111</b>

DCO1: Data odcięcia: 15.01.2019; DCO2: Data odcięcia: lipiec 2020; \*na podstawie van Custem 2019; \*\* na podstawie Golan 2021 /Golan 2021a

### Jakość życia

Spośród 154 randomizowanych do badania POLO pacjentów, 89/92 z ramienia olaparybu i 58/62 z grupy placebo objęto analizą jakości życia. Pozostałych siedmiu chorych wykluczono z analizy ze względu na brak danych z formularza.

Mediana czasu do trwałego, istotnego klinicznie pogorszenia globalnego stanu zdrowia ocenianego według EORTC QLQ-C30 była ponad 3-krotnie dłuższa w ramieniu olaparybu względem placebo i wynosiła 21,2 miesiące w grupie badanej oraz 6,0 miesiący w grupie kontrolnej. Odnotowana różnica nie była jednak istotna statystycznie.

Zbliżony odsetek pacjentów w obu grupach raportował poprawę w zakresie globalnego stanu zdrowia: 29,2% vs. 22,4%; OR=1,43 [95% CI: 0,67; 3,15].

**Tabela 22. Wyniki w zakresie jakości życia – czas do pogorszenia globalnego stanu zdrowia (Hammel 2019)**

Punkt końcowy	Olaparyb N=89	Placebo N=58	HR [95% CI]	Wartość p
<b>Czas do trwałego, klinicznie istotnego pogorszenia globalnego stanu zdrowia [mies.]</b>	21,2	6,0	0,72 [0,41; 1,27]	0,25

Przeprowadzono analizę średniej zmiany wyniku względem wartości początkowej w czasie pierwszych 6 miesięcy leczenia odnośnie domen dotyczących globalnego stanu zdrowia, funkcjonowania fizycznego oraz objawów.

Odnotowano brak istotnych statystycznie różnic między grupami odnośnie adjustowanej, średniej zmiany w wyniku dla globalnego stanu zdrowia względem wartości wyjściowych - różnica zmian wyniosła -2,47 punktów.

W ocenie funkcjonowania fizycznego chorych średnia punktacja również uległa poprawie wraz z czasem trwania badania: różnica zmian między grupami w funkcjonowaniu fizycznym względem wartości bazowej wyniosła -4,45 punktów na korzyść olaparybu i była statystycznie istotna.

Analiza zmian punktacji w skalach określających objawy wskazała na istotne statystycznie różnice między grupami na niekorzyść olaparybu w odniesieniu do oceny nasilenia zmęczenia, nudności i wymiotów oraz utraty apetytu, przy czym tylko dla utraty apetytu raportowana różnica wyniosła 10,11 punktu, a więc była klinicznie istotna.

Szczegółowe wyniki przedstawia poniższa tabela.

**Tabela 23. Wyniki w zakresie jakości życia – średnia zmiana względem wartości początkowej (Hammel 2019)**

Parametr	Olaparyb N=84	Placebo N=54	MD [95% CI]	Wartość p
Globalny stan zdrowia (GHS)	-1,20 [95% CI: -4,01; 1,62]	1,27 [95% CI: -2,58; 5,12]	-2,47 [-7,27; 2,33]	0,31
Funkcjonowanie fizyczne	-2,07	2,38	<b>-4,45 [-8,75; -0,16]</b>	<b>0,04</b>
Zmęczenie	3,53	-6,30	<b>9,84 [3,97; 15,70]</b>	<b>0,001</b>
Ból	6,25	7,98	-1,73 [-8,55; 5,10]	0,62
Nudności i wymioty	3,89	-1,90	<b>5,79 [1,19; 10,38]</b>	<b>0,01</b>
Bezsennaść	-2,33	-4,53	2,20 [-5,29; 9,69]	0,56
Duszność	1,76	-0,42	2,18 [-2,38; 6,73]	0,35
Utrata apetytu	4,69	-5,42	<b>10,11 [3,60; 16,62]</b>	<b>0,003</b>
Zaparcia	2,23	-0,55	2,78 [-3,30; 8,86]	0,37
Biegunka	-3,57	-6,08	2,50 [-3,25; 8,26]	0,39

Dodatkowe wyniki z zakresu jakości życia z badania POLO przedstawiono w rozdz. 5.1.10. AKL wnioskodawcy.

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Analizą bezpieczeństwa objęto pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku.

Mediana czasu trwania leczenia wyniosła 6,0 miesiące (zakres: 0,8 – 45,3 miesiące) w ramieniu olaparybu oraz 3,7 miesiące (zakres: 0,1 – 30,1 miesiące) w grupie kontrolnej.

##### Zdarzenia niepożądane ogółem

Analiza bezpieczeństwa stosowania olaparybu względem placebo wykazała:

- brak istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia:
  - jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych, anemii, bólu brzucha, biegunki, wymiotów, bólu pleców oraz artralgi o jakimkolwiek stopniu nasilenia;
- istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia:
  - zmęczenia/ astenii, nudności, zmniejszenia apetytu oraz zaparc o dowolnym stopniu nasilenia;
  - redukcji dawki i przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych wśród stosujących olaparyb należały: zmęczenie/astenia (60%) oraz nudności (45%). Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 24% pacjentów otrzymujących olaparyb i u 15% chorych stosujących placebo.

**Tabela 24. Wyniki w zakresie bezpieczeństwa – częstość zdarzeń niepożądanych ogółem w badaniu POLO**

Kategoria	Olaparyb N=91	Placebo N=60	RR [95% CI]**	NNH [95% CI]**
Jakiegokolwiek	87 (96%)	56 (93%)	1,02 [0,94; 1,14]	-
Zmęczenie lub astenia	55 (60%)	21 (35%)	<b>1,73 [1,20; 2,58]</b>	3 [2; 10]
Nudności	41 (45%)	14 (23%)	<b>1,93 [1,19; 3,26]</b>	4 [2; 16]
Anemia <sup>^</sup>	25 (27%)	10 (17%)	1,65 [0,88; 3,19]	-

Kategoria	Olaparyb N=91	Placebo N=60	RR [95% CI]**	NNH [95% CI]**
Ból brzucha	26 (29%)	15 (25%)	1,14 [0,67; 1,98]	-
Biegunka	26 (29%)	9 (15%)	1,90 [0,99; 3,79]	-
Zmniejszenie apetytu	23 (25%)	4 (7%)	<b>3,79 [1,48; 10,17]</b>	5 [3; 14]
Zaparcia	21 (23%)	6 (10%)	<b>2,31 [1,04; 5,34]</b>	7 [4; 166]
Wymioty	18 (20%)	9 (15%)	1,32 [0,65; 2,73]	-
Ból pleców	17 (19%)	10 (17%)	1,12 [0,56; 2,27]	-
Artralgia	14 (15%)	6 (10%)	1,54 [0,65; 3,72]	-
Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych*	5 (5%)	1 (2%)	3,30 [0,53; 21,08]	-
Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych <sup>§</sup>	8,9%	1,6%	5,42 [0,92; 33,07]	-
Redukcja dawki z powodu działań niepożądanych	15 (16%)	2 (3%)	<b>4,95 [1,34; 19,06]</b>	7 [4; 29]
Przerwanie dawkowania z powodu działań niepożądanych	32 (35%)	3 (5%)	<b>7,03 [2,47; 21,11]</b>	3 [2; 5]
Ciężkie zdarzenia niepożądane	22** (24%)	9** (15%)	1,61 [0,82; 3,26]	-

\*DCO1, \*\*obliczone na podstawie dostępnych danych przez Wnioskodawcę. ^kategoria obejmowała: anemię, zmniejszenie poziomu hemoglobiny, zmniejszenie liczby czerwonych krwinek, obniżenie hematokrytu, erytopenię, anemię makrocytową, anemię normochromiczną, anemię normocytową normochromiczną oraz anemię normocytową, &DCO2

### Zdarzenia niepożądane o nasileniu $\geq 3$ stopnia

Analiza finalna wykazała, że zdarzenia co najmniej 3 stopnia wystąpiły u około 50% chorych z grupy badanej oraz u około 25% pacjentów z grupy kontrolnej, a różnica ta była istotna statystycznie. W przypadku pozostałych kategorii zdarzeń nie odnotowano istotnych statystycznie różnic. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych o nasileniu co najmniej 3 stopnia w grupie olaparybu należały: anemia (11,0%) oraz zmęczenie/ astenia (5,0%).

Tabela 25. Wyniki w zakresie bezpieczeństwa – częstość zdarzeń niepożądanych  $\geq 3$  stopnia w badaniu POLO

Kategoria	Olaparyb N=91	Placebo N=60	RR/ OR <sub>Peto</sub> [95% CI]**	NNH [95% CI]**
Jakiegokolwiek*	36 (40%)	14 (23%)	<b>1,70 [1,03; 2,90]</b>	6 [3; 115]
Jakiegokolwiek <sup>§</sup>	44/90 (48,9%)	15/61 (24,6%)	<b>1,99 [1,25; 3,28]</b>	5 [3; 12]
Zmęczenie lub astenia	5 (5%)	1 (2%)	3,30 [0,53; 21,08]	-
Nudności	0 (0%)	1 (2%)	Peto OR=0,08 [0,001; 4,43]	-
Anemia* <sup>^</sup>	10 (11%)	2 (3%)	3,30 [0,86; 13,15]	-
Anemia <sup>§</sup>	11/90 (12,2%)	2/61 (3,3%)	3,73 [0,98; 14,73]	-
Ból brzucha	2 (2%)	1 (2%)	1,32 [0,18; 9,97]	-
Biegunka	0 (0%)	0 (0%)	-	-
Zmniejszenie apetytu	3 (3%)	0 (0%)	Peto OR=5,38 [0,52; 55,13]	-
Zaparcia	0 (0%)	0 (0%)	-	-
Wymioty	1 (1%)	1 (2%)	0,66 [0,07; 6,26]	-
Ból pleców	0 (0%)	1 (2%)	Peto OR=0,08 [0,001; 4,43]	-
Artralgia	1 (1%)	0 (0%)	Peto OR=5,26 [0,10; 288,47]	-

\* DCO1, \*\* obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy Wnioskodawcy. ^kategoria obejmowała: anemię, zmniejszenie poziomu hemoglobiny, zmniejszenie liczby czerwonych krwinek, obniżenie hematokrytu, erytopenię, anemię makrocytową, anemię normochromiczną, anemię normocytową normochromiczną oraz anemię normocytową. & DCO2.



## 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W ramach weryfikacji i aktualizacji wyszukiwania odnaleziono przegląd systematyczny z metaanalizą **Mohyuddin 2020**, [redacted]

### 4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

#### URPL

Nie odnaleziono raportów dotyczących bezpieczeństwa stosowania olaparybu.

#### **ChPL Lynparza**

Poniżej przedstawiono zestawienie działań niepożądanych występujących bardzo często ( $\geq 1/10$ ) oraz często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), stwierdzonych przy podawaniu olaparybu w monoterapii.

Jako działania niepożądane występujące bardzo często ( $\geq 1/10$ ) wskazano: niedokrwistość, neutropenię, małopłytkowość, leukopenię, zmniejszenie łaknienia, zawroty głowy, ból głowy, zaburzenia smaku, kaszel, duszność, wymioty, biegunkę, nudności, niestrawność, uczucie zmęczenia (w tym osłabienie);

Jako działania niepożądane występujące często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) wskazano: limfopenię, wysypkę, zapalenie jamy ustnej, ból w nadbrzuszu, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi.

#### EMA

Nie odnaleziono raportów dotyczących bezpieczeństwa stosowania olaparybu.

#### FDA

Odnaleziono informację o potencjalnych nowych zdarzeniach niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu Lynparza (olaparyb) zareportowanych w FAERS: polekowym uszkodzeniu wątroby. FDA ocenia potrzebę działań regulacyjnych (data ostatniej aktualizacji: 13.07.2021).

## 4.3. Komentarz Agencji

Celem analizy klinicznej była ocena efektywności klinicznej i praktycznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Lynparza (olaparyb, tabletki powlekane), stosowanego w monoterapii w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, [redacted]

gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji *BRCA1/2*, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono jedno pierwotne badanie z randomizacją – badanie III fazy **POLO** – porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania olaparybu względem placebo w leczeniu podtrzymującym u pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki i dziedziczną mutacją w genie *BRCA1/2*, którzy nie doświadczyli progresji w czasie chemioterapii pierwszej linii opartej na związkach platyny.

Badanie POLO obejmowało populację

Wyniki końcowe badania POLO dostępne były jedynie w postaci abstraktu i posteru konferencyjnego.

#### Wyniki:

W badaniu POLO wykazano, że stosowanie olaparybu w ramach terapii podtrzymującej w porównaniu do placebo wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem mediany czasu do progresji lub zgonu o 3,6 miesiące (7,4 miesiące vs. 3,8 miesiące). W grupie leczonych olaparybem odnotowano istotnie statystycznie mniejsze o 47% ryzyko progresji lub zgonu niż w ramieniu placebo (HR=0,53; 95%CI: 0,35; 0,82) (ocena BICR).

Końcowa analiza danych badania POLO nie wykazała różnic znamienych statystycznie w zakresie przeżycia całkowitego. Mediana OS była zbliżona pomiędzy grupami i wynosiła 19,0 miesięcy w ramieniu olaparybu oraz 19,2 miesięcy wśród stosujących placebo (HR=0,83; 95%CI: 0,56; 1,22).

W ramach końcowej analizy danych badania POLO odnotowano, że stosowanie olaparybu w leczeniu podtrzymującym wiązało się z wydłużeniem o 7,6 miesięcy mediany czasu przeżycia do drugiej progresji choroby lub zgonu w porównaniu do placebo (16,9 vs. 9,3 miesiące), jednak wykazana różnica nie była istotna statystycznie (HR=0,66; 95%CI: 0,43; 1,02).

Zgodnie z niezależną oceną BICR, odpowiedź na leczenie wystąpiła u 23% pacjentów z grupy badanej oraz u około 12% chorych w ramieniu kontrolnym, ale obserwowana różnica nie osiągnęła istotności statystycznej (OR=2,30; 95%CI: 0,89; 6,76).

Wyniki analizy końcowej wykazały, że w grupie olaparybu czas od randomizacji do przerwania terapii był istotnie statystycznie o 3,7 miesiące dłuższy względem grupy kontrolnej (7,5 vs 3,8 ;HR=0,43; 95%CI: 0,29; 0,63).

W ramach finalnej analizy wykazano również, że stosowanie olaparybu wiązało się z wydłużeniem o 3,6 miesiące czasu do rozpoczęcia pierwszej kolejnej terapii (9,0 vs. 5,4; HR=0,44; 95%CI: 0,30; 0,67) oraz dłuższy o 5,3 miesiące czas do rozpoczęcia drugiej kolejnej terapii w porównaniu do placebo (14,9 vs. 9,6; HR=0,61; 95%CI: 0,42; 0,89), a uzyskane różnice były istotne statystycznie.

W zakresie oceny jakości życia mediana czasu do trwałego, istotnego klinicznie pogorszenia globalnego stanu zdrowia ocenianego według EORTC QLQ-C30 była ponad 3-krotnie dłuższa w ramieniu olaparybu względem placebo i wynosiła 21,2 miesiące w grupie badanej oraz 6,0 miesiące w grupie kontrolnej. Odnotowana różnica nie była jednak istotna statystycznie (HR=0,72; 95%CI: 0,41; 1,27).

Ponadto, odnotowano brak istotnych statystycznie różnic między grupami odnośnie adjustowanej, średniej zmiany w wyniku dla globalnego stanu zdrowia względem wartości wyjściowych - różnica zmian wyniosła -2,47 punktów. W ocenie funkcjonowania fizycznego chorych średnia punktacja również uległa poprawie wraz z czasem trwania badania: różnica zmian między grupami w funkcjonowaniu fizycznym względem wartości bazowej wyniosła -4,45 punktów na korzyść olaparybu i była statystycznie istotna. Analiza zmian punktacji w skalach określających objawy wskazała na istotne statystycznie różnice między grupami na korzyść placebo w odniesieniu do oceny nasilenia zmęczenia, nudności i wymiotów oraz utraty apetytu, przy czym tylko dla utraty apetytu raportowana różnica wyniosła 10,11 punktu, a więc była klinicznie istotna

Analiza bezpieczeństwa stosowania olaparybu względem placebo wykazała:

- brak istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia:
  - jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych, anemii, bólu brzucha, biegunki, wymiotów, bólu pleców oraz artralgi o jakimkolwiek stopniu nasilenia;
- istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia:

- zmęczenia/ astenii, nudności, zmniejszenia apetytu oraz zaparć o dowolnym stopniu nasilenia;
- redukcji dawki i przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych wśród stosujących olaparyb należały: zmęczenie/astenia (60%) oraz nudności (45%). Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 24% pacjentów otrzymujących olaparyb i u 15% chorych stosujących placebo. Z kolei zdarzenia co najmniej 3 stopnia wystąpiły u około 50% chorych z grupy badanej oraz u około 25% pacjentów z grupy kontrolnej, a różnica ta była istotna statystycznie. W przypadku pozostałych kategorii zdarzeń nie odnotowano istotnych statystycznie różnic. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych o nasileniu co najmniej 3 stopnia w grupie olaparybu należały: anemia (11,0%) oraz zmęczenie/ astenia (5,0%).

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy ekonomicznej i modelem wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### Cel

„Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ) finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Lynparza (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym [redacted] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji w genie podatności na raka piersi (ang. Breast cancer susceptibility protein gene; BRCA), u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii.”

##### Technika analityczna

Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA, ang. cost-utility analysis).

##### Porównywane interwencje

Wnioskowaną technologię, tj. stosowanie produktu leczniczego Lynparza (olaparyb), porównano ze stosowaniem schematu nieuwzględniającego podawania inhibitorów polimerazy poli-ADP-rybozy (ang. Poly (ADP-Ribose) Polymerase, PARP) w leczeniu podtrzymującym – placebo / wyłącznie obserwacją.

##### Perspektywa

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) oraz płatnika za świadczenia medyczne (perspektywy rozszerzonej/wspólnej; perspektywy płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy).

Uznano, że perspektywa wspólna jest tożsama z perspektywą NFZ.

##### Horizont czasowy

20-letni (odpowiadający dożywności).

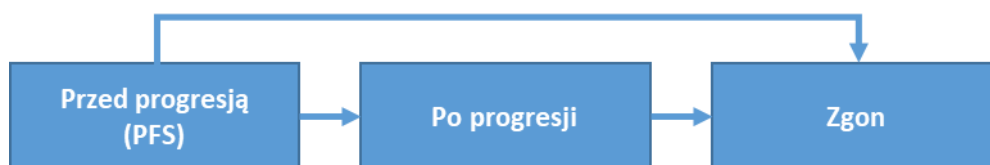
##### Model

Analizę ekonomiczną wnioskodawcy przeprowadzono przy wykorzystaniu programu Microsoft Excel. Wykorzystano model przygotowany na potrzeby ubiegania się o refundację w warunkach brytyjskich (model globalny z danymi brytyjskimi). Model został dostosowany do warunków polskich poprzez przystosowanie raportowania wyników do wymogów obowiązujących w Polsce oraz uwzględnienie danych kosztowych i założeń modelowania odzwierciedlających warunki polskie (np. wysokość stóp dyskontowych, koszty jednostkowe leków).

Uwzględniony model stanowił 3-stanową wersję kohortową opartą na analizie osobnych funkcji przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego (ang. Partitioned Survival Model, PSM) – model na podstawie obszaru pod funkcjami przeżycia (ang. Area Under Curve, AUC) uwzględniający 3 stany: „Przed progresją (PFS)”, „Po progresji” i „Zgon”. Posiada on niektóre cechy typowego modelu Markowa z różnicą dotyczącą metody przypisywania pacjentów z kohorty do podstawowych stanów klinicznych. Przypisanie pacjentów do danego stanu odbywało się przy uwzględnieniu wyników parametrycznych modeli przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji bez wcześniejszej konwersji do prawdopodobieństwa zdarzenia w cyklu.

W modelu uwzględniono cykl o długości 1 tygodnia. Ze względu na krótki cykl nie stosowano korekty połowy cyklu.

Schemat modelu zaprezentowano na rycinie poniżej.



Rysunek 4. Schemat modelu wnioskodawcy: stany kliniczne i dozwolone (nieobserwowane bezpośrednio) przejścia między stanami.

### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

#### Skuteczność kliniczna

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy przeprowadzono modelowanie efektów klinicznych i kosztów stosowania porównywanych opcji terapeutycznych na podstawie wyników międzynarodowego badania klinicznego POLO. Wnioskodawca uwzględnił charakterystyki i wyniki zdrowotne pacjentów włączonych do tego badania.







#### Uwzględnione koszty

W modelu uwzględniono następujące kategorie kosztów bezpośrednich:

- koszty leków;
- koszty podania i diagnostyki;
- koszty kolejnych linii leczenia;
- koszty opieki końca życia;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Tabela 27. Dane kosztowe uwzględnione w modelu

Parametr	Wartość	Źródło

Parametr	Wartość	Źródło
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

### Użyteczności stanów zdrowia

Wnioskodawca przeprowadził przegląd systematyczny w celu zidentyfikowania badań związanych z oceną wag użyteczności pacjentów z analizowanej populacji. Zidentyfikowano 6 badań raportujących wagi użyteczności, które uwzględniono w modelu ekonomicznym.

Model oryginalny uwzględniał wagi użyteczności przypisane analizowanym stanom klinicznym określone na podstawie wyników badania POLO. W analizie podstawowej uwzględniono wyniki modelu efektów mieszanych dopasowanych do danych z badania POLO. Wszystkie pozostałe zestawy danych uwzględniono w analizie wrażliwości. Dane z badania POLO oraz odnalezione w ramach przeglądu systematycznego inne źródła informacji na temat wag użyteczności przedstawiono poniżej.

Tabela 28. Warianty oceny wag użyteczności uwzględnione w modelu wnioskodawcy

L.p.	Źródło	Waga użyteczności stanu „Przed progresją”	Waga użyteczności stanu „Po progresji”
1.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
3.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
4.	CALGB 80303 (randomizowane badania kliniczne, 86% z postacią	0,81	0,73

L.p.	Źródło	Waga użyteczności stanu „Przed progresją”	Waga użyteczności stanu „Po progresji”
	przerzutową; dane po 8 tygodniach)		
5.	SIEGE (mapowanie EORTC-QLQ-C30 z badania SIEGE do EQ-5D-5L))	0,79	0,75
6.	SIEGE (mapowanie EORTC-QLQ-C30 z badania SIEGE do EQ-5D-3L)	0,70	0,65
7.	Wu 2020 (analiza ekonomiczna wykorzystująca założenia i dane z CALGB 80303)	0,81	0,58
8.	Picozzi 2016 (badanie przekrojowe wśród 72 pacjentów z przerzutowym lub niekwalifikującym się do leczenia radykalnego rakiem trzustki)	0,80	0,78

### Dyskontowanie

W analizie podstawowej uwzględniono roczną stopę dyskontową wynoszącą 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 29. Wyniki analizy podstawowej – perspektywa NFZ, ██████████

Parametr		OLA	PLC
██████████	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████
██████████		██████████	██████████
██████████		██████████	██████████
██████████		██████████	██████████
██████████		██████████	██████████
██████████		██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	
	██████████	██████████	
Efekt [QALY]		2,283	1,417
Przed progresją		1,712	0,586
Po progresji		0,571	0,831
Efekt inkrementalny [QALY]		0,866	
██████████	██████████	██████████	
	██████████	██████████	

OLA – olaparyb; PLC – placebo;

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

W związku z istnieniem badania RCT (POLO), gdzie wykazano przewagę olaparybu nad placebo, w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził następujące analizy wrażliwości: jedno- i wielokierunkową oraz wartości skrajnych, czyli tzw. deterministyczną analizę wrażliwości. W ramach tejże analizy wrażliwości testowano również alternatywne źródła informacji oraz założenia dotyczące podstawowych aspektów modelowania. Zakres zmienności parametrów niepewnych ustalono na poziomie 95% przedziału ufności (CI) lub zakresu: minimum – maksimum w sytuacji braku 95% CI lub braku danych umożliwiających określenie 95% CI.

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości pod postacią wszystkich istotnych punktów końcowych przedstawiono w arkuszu „SA\_CUA” modelu ekonomicznym wnioskodawcy oraz w rozdziale 12.4. analizy ekonomicznej wnioskodawcy.

Przeprowadzono również probabilistyczną analizę wrażliwości umożliwiającą ocenę zakresu zmienności punktów końcowych analizy ekonomicznej z wykorzystaniem metod nieparametrycznych. Uwzględniono zakres zmienności wszystkich parametrów niepewnych z wyjątkiem cen wnioskowanej technologii i leków stosowanych w chemioterapii, stóp dyskontowych i długości horyzontu czasowego. W przypadku parametru, którego wartość jest obustronnie ograniczona (np. prawdopodobieństwo od 0% do 100%) uwzględniono rozkład beta; dla pozostałych parametrów uwzględniono rozkład normalny lub log-normalny, w zależności od symetryczności dostępnych danych na temat 95% CI lub zakresu wartości danego parametru.

Szczegółowe wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości przedstawiono w rozdz. 4.2.2. AE wnioskodawcy.

#### Deterministyczna analiza wrażliwości

Poniżej przedstawiono parametry analizy SA wpływające w największym stopniu na wartość ICUR –

**Tabela 30. Szczegóły scenariuszowej analizy wrażliwości**

Parametr	Wartość	Wpływ na ICUR	Wpływ na ICUR	Wpływ na ICUR	Wpływ na ICUR
...	...	...	...	...	...
...	...	...	...	...	...
...	...	...	...	...	...
...	...	...	...	...	...
...	...	...	...	...	...
...	...	...	...	...	...

<sup>4</sup> 166 758 zł/QALY



[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
				[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Rysunek 5. Wykres tornado dla analizy olaparyb vs. placebo, dla 30 parametrów o największym wpływie na wyniki analizy – [REDACTED]



**Rysunek 6. Wykres tornado dla analizy olaparyb vs. placebo, dla 30 parametrów o największym wpływie na wyniki analizy –** [redacted]

#### Analiza probabilistyczna

Przeprowadzono również probabilistyczną analizę wrażliwości (PSA, ang. probabilistic sensitivity analysis) w celu oceny wpływu niepewności oszacowań parametrów na wyniki modelu.



**Rysunek 7. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości, wykres scatter plot –** [redacted]



Rysunek 8. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości, wykres scatter plot –

Tabelaryczny zakres zmienności podstawowych punktów końcowych analizy ekonomicznej w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości przedstawiono w modelu dołączonym do niniejszej AWA oraz dokumencie stanowiącym uzupełnienie analiz pod kątem niespełnienia wymagań minimalnych.

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 31. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	?	Szczegóły wybory komparatora przedstawiono w rozdziale 3.6 niniejszej AWA.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywności 20-letni, w opinii analityków Agencji właściwy – zgodnie z modelem Wnioskodawcy odsetek pacjentów żyjących w 20 roku analizy wyniósł [redacted] odpowiednio dla grupy olaparybu i placebo.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	W analizie podstawowej wykorzystano wartości pochodzące z badania POLO. Alternatywne wartości użyteczności testowano w analizie wrażliwości.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości.

#### Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę (rozdz. 5 AE wnioskodawcy):

- „W analizie (wnioskodawcy) uwzględniono modelowanie oparte na funkcjach przeżycia (PSM). Modele tego typu są powszechnie stosowane i są standardowo wykorzystywane przede wszystkim do oceny interwencji wdrażanych przed końcem życia chorego. Model sparametryzowano wykorzystując przede wszystkim dane z ostatniego punktu czasowego badania POLO. Główne ograniczenia analizy dotyczą niepewności związanej z kluczowymi parametrami i założeniami modelu”;
- „Do podstawowych ograniczeń analizy zakwalifikowano dostępność danych klinicznych dotyczących pacjentów z analizowanej populacji, przede wszystkim brak danych dotyczących walidacji prognoz dokonanych na podstawie danych z badania POLO. Modelowanie przeprowadzono z uwzględnieniem ograniczonych informacji na temat wyników zdrowotnych stosowania uwzględnionych interwencji wśród pacjentów z analizowanej populacji. Jednocześnie, dane te cechują się najdłuższym okresem obserwacji z dostępnych dla wnioskowanej technologii w tym wskazaniu. Przed oceną kliniczną wnioskowanej technologii wśród pacjentów z rakiem trzustki nie przeprowadzono testowania genetycznego na obecność mutacji BRCA i dlatego brakuje danych umożliwiających ocenę długoterminowych efektów wśród tej populacji chorych”;
- „Poczynione założenia w zakresie ekstrapolacji wyników zdrowotnych z badania POLO również należy zakwalifikować do ograniczeń. Niemniej jednak, analiza subpopulacji przeprowadzona w analizie wrażliwości wykazała, że analogiczne wyniki do pełnej populacji chorych z badania POLO otrzymano również w przypadku modelowania wyników dla większości populacji, w tym najliczniejszej wśród chorych uczestniczących w badaniu POLO, dotyczącej chorych po leczeniu FOLFIRINOX (129 pacjentów ze 154 uczestników badania POLO). Tylko w subpopulacji z okresem trwania chemioterapii przed włączeniem do badania POLO na poziomie  $\leq 6$  miesięcy odnotowano wyniki gorsze, niż obserwowano w analizie podstawowej. Niemniej jednak, wyniki dla komplementarnej subpopulacji (okres chemioterapii  $>6$  miesięcy) były zbliżone do wyników analizy podstawowej. Podważa to wyniki subpopulacji z okresem chemioterapii  $\leq 6$  miesięcy, gdyż w sytuacji dodatkowych korzyści tylko wśród pacjentów z okresem chemioterapii  $>6$  miesięcy analiza wykazałaby niższy ICUR (na średni wynik składałby się wynik z obydwu subpopulacji). Wyniki subpopulacji z okresem chemioterapii  $\leq 6$  miesięcy stanowią więc artefakt statystyczny, ograniczony ze względu na mniejszą liczebność analizowanej grupy chorych, nieodzwierciedlający docelowej populacji pacjentów i nieodzwierciedlający projektu badania klinicznego POLO (w badaniu włączano pacjentów po chemioterapii trwającej co najmniej 16 tygodni). W praktyce klinicznej długość chemioterapii będzie dostosowana do indywidualnych potrzeb chorego i do wnioskowanej populacji zaliczać się będą zarówno pacjenci leczeni  $\leq 6$  miesięcy jak i pacjenci leczeni  $>6$  miesięcy. Tym samym uznano, że wyniki dla większości analizowanych subpopulacji potwierdzają wyniki analizy podstawowej i na tej podstawie zmniejszają niepewność w zakresie zmienności efektu analizowanego leczenia”;
- „Ograniczeniem analizy są też informacje na temat zużycia zasobów medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji. Brakuje informacji na temat kosztów związanych z opieką medyczną w Polsce. Tym samym, w analizie kosztów wykorzystano założenia innych analiz ekonomicznych dotyczących stosowania olaparybu w leczeniu raka jajnika, danych pochodzących z badania klinicznego POLO w zakresie rodzaju i długości stosowania chemioterapii kolejnych linii oraz własne założenia.

Analizy Agencji przychylają się do istotności ograniczeń wskazanych przez wnioskodawcę.

Ponadto w Agencji dotychczas nie oceniano innych leków zgodnych z rozpatrywanym wskazaniem.

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

W toku prac nad weryfikacją analiz wnioskodawcy analitycy Agencji nie zidentyfikowano błędów w strukturze ani formułach w dostarczonym modelu farmakoeconomicznym, zatem pod tym kątem model można uznać za poprawny. Struktura modelu wydaje się być odpowiednia dla analizowanego problemu decyzyjnego i poprawnie oddaje przebieg modelowanej choroby.

Wnioskodawca wybrał technikę analityczną kosztów użyteczności w związku z wykazaniem w RCT przewagi ocenianej technologii nad komparatorem pod względem przeżycia wolnego od progresji choroby. Uwagi dotyczące wyboru komparatora przedstawia rozdz. 3.6.

W modelu przyjęto 20-letni horyzont czasowy, odpowiadający horyzontowi dożywności.

Mając na uwadze powyższe, długość horyzontu można uznać za wystarczającą. Niemniej jednak dożywności horyzont analizy może stanowić ograniczenie w przypadku, gdy zaimplementowane do modelu dane dotyczące przeżycia pacjentów pochodzą ze stosunkowo krótkiego okresu obserwacji i konieczna jest ekstrapolacja danych znacznie poza horyzont badania. Najdłuższy okres obserwacji, dla którego dostępne są dane kliniczne z badania POLO wynosi ok 3 lata. Analiza ekonomiczna dla innego leku ocenianego przez Agencję – Abraxane (nab-paklitaxsel) została przeprowadzona dla 10-letniego horyzontu czasowego<sup>5</sup>.

W celu ekstrapolacji danych wykorzystano wybrane modele parametryczne. Wybór odpowiednich rozkładów przeprowadzono z uwzględnieniem kryteriów informacyjnych AIC i BIC oraz oceny dopasowania krzywych do danych zewnętrznych. Alternatywne rozkłady testowano w ramach analizy wrażliwości, a ich uwzględnienie nie wpływało na zmianę wnioskowania.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ekstrakcja danych do modelu wnioskodawcy została przeprowadzona prawidłowo.

#### **Skuteczność**

Dane kliniczne oparto na wynikach badania POLO. Ograniczenia badania POLO przedstawiono w rozdz. 4.1.4.

#### **Koszty**

Dane dotyczące kosztów poszczególnych substancji i procedur medycznych opierały się przede wszystkim o odpowiednie Zarządzenia Prezesa NFZ, Obwieszczenie MZ oraz dane rozliczeniowe NFZ. Uwzględnione dane były aktualne na dzień złożenia wniosku. Dane kosztowe można uznać zatem za poprawne, aktualne i zgodne z wnioskiem refundacyjnym i stanem faktycznym.

#### **Użyteczność**

Wartości użyteczności w analizie podstawowej przyjęto na podstawie wyników dotyczących jakości życia, zebranych za pomocą kwestionariusza EQ-5D w badaniu POLO.

<sup>5</sup> <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/4145-118-2015-zlc>

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności przedstawionego modelu przeprowadzona została walidacja wewnętrzna. Walidacja ta polegała na:

- sprawdzeniu wpływu wprowadzenia wartości skrajnych na wyniki;
- weryfikacji poprawności kodu źródłowego;
- przetestowaniu powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych.

W toku prac nad analizą nie odnaleziono badań obserwacyjnych, których wyniki mogłyby zostać porównane z wynikami niniejszej analizy.

W ramach analizy konwergencji przeprowadzono porównanie modelu AE wnioskodawcy z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. Zidentyfikowano analizy Zhan 2020 oraz Wu 2020. Zestawienie wyników wskazuje, że oszacowane w analizie wnioskodawcy QALY dla poszczególnych ramion są wyższe niż oszacowania w odnalezionych analizach (inkrementalne QALY = 0,866 vs. 0,48 oraz 0,69 odpowiednio w analizach Wu 2020 oraz Zhan 2020). Za przyczyny różnic wnioskodawca uznał:

- uwzględnienie w niniejszej analizie indywidualnych danych pacjentów z przedłużonego okresu obserwacji względem danych opublikowanych;
- niskie dopasowanie modeli do krzywych przeżycia w analizach Zhan 2020 i Wu 2020;

Zestawienie założeń i wyników odnalezionych przez wnioskodawcę modeli przedstawiono w rozdziale 6.2 Analizy Ekonomicznej wnioskodawcy.

Analitycy Agencji zidentyfikowali dodatkowo analizę Li 2021. Zestawienie założeń i wyników analizy przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 32. Zestawienie metodologii oraz wyników analizy wnioskodawcy oraz analizy Li 2021**

	Analiza wnioskodawcy	Li 2021
<b>Populacja</b>	Zgodna z badaniem POLO	Zgodna z badaniem POLO
<b>Kraj</b>	Polska	Chiny/USA
<b>Horyzont czasowy</b>	Dożywotni (20 lat)	5 letni
<b>Stopy dyskontowe (koszty / efekty)</b>	5% / 3,5%	5% / 5%
<b>Perspektywa analizy</b>	płatnika publicznego	płatnika
<b>Źródło danych klinicznych</b>	Indywidualne dane z badania POLO	Dane sczytane z krzywych KM z publikacji Golan 2019
<b>Modele parametryczne</b>		
<b>Placebo PFS</b>		Log-logistyczny
<b>Placebo OS</b>		Log-logistyczny
<b>Olaparyb PFS</b>		Log-logistyczny
<b>Olaparyb OS</b>		Log-logistyczny
<b>Wartości użyteczności</b>		
<b>PF</b>		0,85
<b>Progresja</b>		0,73
<b>Koszty</b>		
<b>Dzienny koszt olaparybu</b>		Chiny: 357,87 USD/1 592,52 zł* USA: 661,24 USD/2 942,52 zł*
<b>Efekty zdrowotne</b>		
<b>Olaparyb</b>	2,283	13,99
<b>Placebo</b>	1,417	5,22
<b>Różnica</b>	0,866	8,77

	Analiza wnioskodawcy	Li 2021
ICUR		Chiny: 6 694 USD/29,788 zł* USA: 13 327 USD/59,305 zł*

\* po kursie średnim dolara amerykańskiego z dnia 02.05.2022

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

## 5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy była ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Lynparza (olaparyb) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji w genie podatności na raka piersi (ang. breast cancer susceptibility protein gene; BRCA), u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii. Wnioskowaną technologię porównano ze stosowaniem schematu nieuwzględniającego podawania inhibitorów polimerazy poli-ADP-rybozy (ang. poly-(ADP-Ribose)-Polymerase, PARP) w leczeniu podtrzymującym – tj. placebo i/lub wyłącznie obserwacja.

W ramach analizy ekonomicznej uwzględniono różnice między wnioskowaną technologią a komparatorem w zakresie: przeżycia wolnego od progresji (ang. progression-free survival, PFS), przeżycia całkowitego (ang. overall survival, OS), czasu do dyskontynuacji leczenia (ang. time to treatment discontinuation, TDT) oraz ryzyka występowania zdarzeń niepożądanych związanych z oceną profilu bezpieczeństwa wnioskowanej technologii. Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności. Analizę przeprowadzono w dwóch wariantach: z uwzględnieniem i z pominięciem proponowanego RSS dla wnioskowanej technologii.

W opracowaniu założono refundację wnioskowanej technologii w ramach istniejącej grupy limitowej „1149.0, Olaparyb”, w której wnioskowana technologia jest obecnie refundowana w leczeniu raka jajnika. W opracowaniu uwzględniono najczęściej stosowaną dobową dawkę – 4 tabletki na dobę, niezależnie od wielkości opakowania leku i mocy tabletek, która dostosowywana jest do stanu pacjenta. Ustalono, że 1 opakowanie wnioskowanej technologii (56 tabletek po 150 mg lub 100 mg olaparybu) wystarcza na 14 dni podawania.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników z badania RCT o akronimie POLO, w celu potwierdzenia przewagi klinicznej olaparybu nad placebo pod względem przeżycia wolnego od progresji i przeżycia do dyskontynuacji leczenia. W związku z istnieniem badania RCT (POLO), gdzie wykazano przewagę olaparybu nad placebo, w opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Wnioskodawca przeprowadził także modelowanie kosztów, wyników użyteczności i częstotliwości zdarzeń związanych z naturalnym przebiegiem choroby w horyzoncie 20 lat – uwzględniono obserwację pacjentów od włączenia do analizy (rozpoczęcia leczenia podtrzymującego olaparybem w grupie badanej lub obserwacji w grupie kontrolnej) do zgonu lub zakończenia horyzontu czasowego analizy. W opracowaniu uwzględniono 3-stanowy model kohortowy oparty na analizie osobnych funkcji przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego (ang. partitioned survival model, PSM) – model na podstawie obszaru pod funkcjami przeżycia (ang. area under curve, AUC) uwzględniający 3 stany: „Przed progresją (PFS)”, „Po progresji” i „Zgon”.

- związane ze wzrostem liczby lat życia o 1,042 względem placebo;
- związane ze wzrostem liczby lat życia skorygowanych o jakość o 0,866 względem placebo;





Do głównych ograniczeń niniejszej analizy należą:

- niepewności związanej z kluczowymi parametrami i założeniami modelu;
- ekstrapolacja wyników zdrowotnych z badania POLO oraz niepewności w zakresie zmienności efektu analizowanego leczenia;
- informacje na temat zużycia zasobów medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji – brak jest informacji na temat kosztów związanych z opieką medyczną w Polsce. W analizie kosztów wykorzystano założenia innych analiz ekonomicznych dotyczących stosowania olaparybu w leczeniu raka jajnika, danych pochodzących z badania klinicznego POLO w zakresie rodzaju i długości stosowania chemioterapii kolejnych linii oraz założenia własne wnioskodawcy.

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

##### Cel

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Lynparza (olaparyb) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym [redacted] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji w genie podatności na raka piersi (ang. *Breast cancer susceptibility protein gene*; BRCA), u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii.

##### Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym.

##### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych którą uznano za tożsamą z perspektywą wspólną.

##### Grupa limitowa

Wnioskowane jest finansowanie w ramach istniejącej grupy limitowej: 1149.0, Olaparyb

##### Porównywane scenariusze

W scenariuszu istniejącym założono, że preparat Lynparza nie będzie finansowany ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu a u chorych z populacji docelowej stosowana jest wyłącznie obserwacja. W scenariuszu nowym założono, że olaparyb będzie finansowany w ramach programu lekowego.

#### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

##### Populacja

Wartością wyjściową do oszacowania populacji docelowej były dane KRN dot. zachorowań na raka trzustki w latach 1999-2018 które ekstrapolowano (funkcją liniową) na horyzont czasowy analizy. W kolejnych krokach uwzględniono:

2. odsetek występowania potwierdzonego gruczolakoraka trzustki na podstawie danych z USA (SEER, Ilic 2016) oraz opinii polskich ekspertów klinicznych ankietowanych przez wnioskodawcę;
3. odsetek pacjentów z przerzutowym [redacted] rakiem trzustki na podstawie opinii polskich ekspertów klinicznych ankietowanych przez wnioskodawcę (analiza podstawowa), oraz modelowania opartego na opublikowanych danych (SEER, Yu 2015, Garnier 2020), i nieopublikowanych danych z Wielkiej Brytanii dostarczonych przez wnioskodawcę (analiza wrażliwości);
4. odsetek pacjentów poddawanych chemioterapii w ramach I linii leczenia choroby przerzutowej na podstawie opinii polskich ekspertów klinicznych ankietowanych przez wnioskodawcę;
5. liczbę pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki leczonych w programie B.85 (Uchwały Rady NFZ za lata 2016 - 2020);

6. odsetek pacjentów poddawanych chemioterapii opartej na związkach platyny wśród pacjentów nie kwalifikujących się do programu B.85. na podstawie opinii polskich ekspertów klinicznych ankietowanych przez wnioskodawcę;
  7. odsetek chorych u których przeprowadzone będą testy genetyczne na obecność mutacji genu BRCA na podstawie opinii polskich ekspertów klucznych ankietowanych przez wnioskodawcę;
  8. odsetek pozytywnych wyników testu na obecność mutacji BRCA wśród pacjentów z rakiem trzustki określonych na podstawie danych z Niemiec i innych krajów Europy (Golan 2020; analiza podstawowa) oraz opinii ekspertów przedstawionych w publikacjach (Onkonet, Hidalgo 2010; analiza wrażliwości);
- 
10. odsetek pacjentów spełniających pozostałe kryteria realizacji proponowanego programu lekowego określone na podstawie oceny spełnienia kryteriów włączenia do badania POLO oraz opinii polskich ekspertów klucznych ankietowanych przez wnioskodawcę.

Tabela 33. Parametry oszacowania populacji

LP	Parametr	Rok	Wariant prawdopodobny	Wariant minimalny	Wariant maksymalny
1	Liczba zachorowań na raka trzustki u dorosłych (≥15 r.ż.), ICD-10 C25, ogółem	Rok 1			
		Rok 2			
2	% potwierdzonego gruczolakoraka trzustki	-			
3	% w stadium zaawansowania (przy rozpoznaniu + po progresji zlokalizowanej)	-			
4	% poddawanych chemioterapii I linii leczenia choroby rozsianej	-			
1x2x3x4	Liczba pacjentów z uogólnionym gruczolakorakiem trzustki poddawanych chemioterapii	Rok 1			
		Rok 2			
5	Liczba pacjentów z uogólnionym gruczolakorakiem trzustki leczona w programie B.85. (nab-paclitaksel w I linii leczenia; bez związków Pt)	Rok 1			
		Rok 2			
6	% poddawanych chemioterapii opartej na związkach platyny wśród pacjentów niekwalifikujących się do programu B.85.	Rok 1			
		Rok 2			
7	% wykonania testów BRCA w grupie pacjentów po chemioterapii (niezależnie od momentu przeprowadzenia testu)	Rok 1			
		Rok 2			
8	Odsetek pacjentów z mutacją BRCA1/2	1			

LP	Parametr	Rok	Wariant prawdopodobny	Wariant minimalny	Wariant maksymalny
9	% kontroli choroby po chemioterapii I spełniający pozostałe kryteria	-			

### Koszty

W Analizie wpływu na budżet uwzględniono analogiczne założenia i dane wejściowe dla kosztów jak w przypadku Analizy ekonomicznej. W modelu uwzględniono następujące kategorie kosztów bezpośrednich:

- koszty leków;
- koszty podania i diagnostyki;
- koszty kolejnych linii leczenia;
- koszty opieki końca życia;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Szczegóły przedstawiono w rozdziale 5.1.2.

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (minimalny; maksymalny)	II rok (minimalny; maksymalny)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy [zł]

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 36. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	–
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	–
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	–
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	–
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Wnioskodawca zakłada, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym, a poziom odpłatności będzie bezpłatny dla świadczeniobiorcy, co jest zgodne z kryteriami art. 14 ustawy o refundacji.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Produkt Lynparza w przypadku w przypadku refundacji w ocenianym wskazaniu zostanie zakwalifikowany do istniejącej grupy limitowej 1149.0, olaparyb
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono scenariuszową analizę wrażliwości. Szczegóły w rozdziale 2.9. BIA wnioskodawcy.

#### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W ramach walidacji wewnętrznej dostarczonego przez wnioskodawcę arkusza kalkulacyjnego analitycy Agencji zweryfikowali, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. Sprawdzono również czy wartości wejściowe w arkuszu są zgodne z wartościami zawartymi w opisie AWB wnioskodawcy.

#### Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (rozdz. 8 Analizy Wpływu na Budżet wnioskodawcy):

- „W ramach niniejszej analizy parametry kosztowe określono na podstawie wyników modelowania opisanego w Analizie ekonomicznej. Tym samym, niektóre ograniczenia przeprowadzonego modelowania dotyczą również niniejszej analizy wpływu na budżet.”

- „Ograniczeniem związanym z oceną liczebności populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku jest zarówno charakter uwzględnionych źródeł informacji jak i poczynione założenia w odniesieniu do oceny liczebności analizowanej populacji pacjentów (por. rozdział 2.5).”

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na budżet – analiza wariantów skrajnych [zł]



Dodatkowo, wnioskodawca założył w testowanym scenariuszu skuteczność kontynuacji chemioterapii taką samą jak placebo w badaniu POLO, z tego względu w świetle braku przedstawionych badań dotyczących skuteczności chemioterapii w leczeniu podtrzymującym, oszacowania te należy traktować z ostrożnością.

### 6.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

### 6.5. Komentarz Agencji

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Lynparza (olaparyb) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji w genie podatności na raka piersi (ang. *Breast cancer susceptibility protein gene*; BRCA), u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii.



## **7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę**

[Redacted content]



## 8. Uwagi do zapisów programu lekowego

- Ocenę wnioskowanego wskazania względem ChPL Lynparza przedstawiono w rozdz. 3.1.2.3.;
- Wnioskowane jest finansowanie leku Lynparza w ramach nowego programu lekowego. Należy zauważyć, że aktualnie finansowany jest program lekowy B. 85 „Leczenie pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki (ICD-10 C 25.0, C 25.1, C 25.2, C 25.3, C 25.5, C 25.6, C 25.7, C 25.8, C 25.9)”. W opinii analityków warto rozważyć możliwość połączenia obu programów.
- Należy zauważyć, że w tytule proponowanego programu znajduje się odwołanie do kodu rozpoznania wg ICD-10: C 25.5 i C 25.6, których nie ma w klasyfikacji WHO z 2019 r.<sup>6</sup> oraz wersji polskiej z 2008 r.<sup>7</sup>;



<sup>6</sup> <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/C25.0>

<sup>7</sup> <https://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10TomI.pdf>

<sup>8</sup> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4544753/pdf/nihms697486.pdf>

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Lynparza (olaparyb) w leczeniu podtrzymującym u pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 11.04.2022 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: *olaparib, lynparza, pancreatic, pancreas*.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono łącznie sześć dokumentów – jedną rekomendację pozytywną (HAS 2020) i dwie rekomendacje negatywne (IQWiG 2021, G-BA 2021), a także trzy dokumenty, w których nie wydano rekomendacji (NICE 2021, SMC 2021, AWMSG 2021).

W rekomendacji pozytywnej zwraca się uwagę, iż zalecenie wydane zostało tylko dla finansowania leku we wskazaniu tożsamym z wnioskowanym, a w populacji pacjentów kwalifikujących się do kontynuacji chemioterapii opartej na platynie nie zaleca się stosowania niniejszej technologii – preferowana jest kontynuacja chemioterapii do progresji lub nieakceptowalnej toksyczności.

W rekomendacjach negatywnych zwraca się głównie uwagę brak korzyści w zakresie przeżycia całkowitego w badaniu klinicznym.

W dokumentach wydanych przez agencje NICE 2021, SMC 2021, AWMSG 2021 wskazuje się na brak możliwości wydania zalecenia dotyczącego refundowania olaparybu w leczeniu podtrzymującym w przerzutowym raku trzustki u pacjentów z mutacją BRCA po chemioterapii opartej na platynie. Jako powód podaje się brak złożenia przez podmiot odpowiedzialny odpowiedniego wniosku wycenę kosztową.

Warto zauważyć, że w żadnym z odnalezionych dokumentów nie odniesiono się do rekomendowania finansowania leku u pacjentów z [redacted]

Szczegóły w odniesieniu do rekomendacji pozytywnych i negatywnych przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 38. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Lynparza (olaparyb)**

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2020	Leczenie podtrzymujące u chorych z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki, z <b>mutacją w genie BRCA1/2</b> , bez oznak progresji po co najmniej 16 tygodniach chemioterapii I linii opartej na związkach platyny	<b>Rekomenduje się</b> finansowanie ze środków publicznych olaparybu (produkt leczniczy Lynparza) w leczeniu podtrzymującym u chorych z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki, z mutacją w genie BRCA1/2, bez oznak progresji po co najmniej 16 tygodniach chemioterapii I linii opartej na związkach platyny, którzy nie kwalifikują się do kontynuacji takiej chemioterapii. Nie rekomenduje się olaparybu w pozostałej części populacji chorych z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki – tj. pacjentów kwalifikujących się do kontynuacji chemioterapii opartej na platynie. U chorych odpowiadających na leczenie chemioterapią opartą na pochodnych platyny preferowana jest jej kontynuacja do progresji lub nieakceptowalnej toksyczności.

IQWiG 2021	Leczenie podtrzymujące dorosłych pacjentów z <b>mutacjami germinalnymi BRCA1/2</b> z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki i bez progresji choroby po co najmniej 16 tygodniach leczenia platyną w schemacie chemioterapii pierwszego rzutu.	<b>Nie rekomenduje się</b> stosowania olaparybu u chorych z przerzutowym rakiem trzustki i mutacją w genach BRCA1/BRCA2 w ramach leczenia podtrzymującego po chemioterapii opartej na związkach platyny ze względu na brak korzyści w zakresie czasu przeżycia całkowitego w badaniu klinicznym.
G-BA 2021	Dorośli pacjenci z <b>germinalnymi mutacjami BRCA1/2</b> , z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki i bez progresji po co najmniej 16 tygodniach leczenia platyną w ramach chemioterapii pierwszego rzutu jako leczenia podtrzymującego	<b>Nie rekomenduje się</b> stosowania olaparybu u chorych z przerzutowym rakiem trzustki i mutacją w genach BRCA1/BRCA2 w ramach leczenia podtrzymującego po chemioterapii opartej na związkach platyny względu na brak dodatkowych korzyści wynikających z zastosowania niniejszej terapii. Ponadto dokumencie wskazano, że leczenie alternatywne dla olaparybu uwzględniające niepodawanie chemioterapii (strategia <i>wait-and-see</i> ) jest optymalnym wyborem. Niemiecka agencja podkreśliła także, że nie są dostępne dowody naukowe (przeglądy systematyczne), dotyczące leczenia podtrzymującego chemioterapią po pierwszej linii chemioterapii opartej o platynę, a także wytyczne kliniczne nie zawierają (albo zawierają ubogie informacje) na temat leczenia podtrzymującego. Podsumowując, ocenę poprawności doboru komparatora oceniono na podstawie dostępnych wytycznych klinicznych oraz dowodów z badań klinicznych i finalnie uznano, że strategia polegająca na niekontynuowaniu chemioterapii jest odpowiednią technologią alternatywną.

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 39. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA dla obu wnioskowanych opakowań leku (100 mg i 150 mg olaparybu)

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Belgia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Bulgaria	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Chorwacja	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Cypr	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Czechy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Dania	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Estonia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Finlandia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Francja	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Grecja	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hiszpania	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

<b>Holandia</b>			
<b>Irlandia</b>			
<b>Islandia</b>			
<b>Liechtenstein</b>			
<b>Litwa</b>			
<b>Luksemburg</b>			
<b>Łotwa</b>			
<b>Malta</b>			
<b>Niemcy</b>			
<b>Norwegia</b>			
<b>Portugalia</b>			
<b>Rumunia</b>			
<b>Słowacja</b>			

<b>Słowenia*</b>			
<b>Szwajcaria</b>			
<b>Szwecja</b>			
<b>Węgry</b>			
<b>Włochy</b>			

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 15.03.2022 r., znak PLR.4500.3590.2021.21.KKL i PLR.4500.3591.2021.21.KKL (data wpływu do AOTMiT 15.03.2022 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust.1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 462 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Lynparza (olaparyb), tabletki powlekane, 150 mg, 56, tabl., kod GTIN: 05000456031318;
- Lynparza (olaparyb), tabletki powlekane, 100 mg, 56, tabl., kod GTIN: 05000456031325.

Produkt Lynparza jest obecnie refundowany w populacji pacjentów z rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej z obecnością mutacji BRCA 1/2 (dziedzicznej lub somatycznej) w ramach programu lekowego B.50 „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10: C56, C57, C48)”.

### Problem zdrowotny

Nowotwory trzustki wywodzą się w około 95% z komórek tworzących część zewnątrzwydzielniczą, przede wszystkim z komórek wyściełających przewody trzustkowe; nowotwory pozostałe, wywodzące się z części wewnątrzwydzielniczej trzustki, nazywane są guzami neuroendokrynnymi trzustki (NET).

Gruczolakorak trzustki to najczęstszy rak – stanowi do 90% przypadków nowotworów trzustki. Zwiększone ryzyko raka trzustki występuje również w niektórych zespołach genetycznych, zwykle związanych z zachorowaniami także na inne nowotwory. Do najczęstszych mutacji genetycznych należą: PALB2, BRCA1, BRCA2, PRSS1.

W chwili rozpoznania u około 80% chorych proces nowotworowy jest zaawansowany, a rak niemożliwy do doszczętnego usunięcia.

W Polsce, według Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), nowotwory złośliwe trzustki (ICD-10 C25) stanowią około 2% zachorowań u każdej z płci. Pod względem śmiertelności rak trzustki zajmował w 2019 roku odpowiednio 5. pozycję wśród wszystkich nowotworów w populacji kobiet i 6. pozycję w populacji mężczyzn.

Zarówno w Polsce, jak na świecie wyniki leczenia raka trzustki pozostają złe — odsetek 5-letnich przeżyć wynosi około 5%, a wskaźnik umieralności ma zbliżoną wartość do wskaźnika zachorowalności. Średni czas przeżycia u chorych na zaawansowanego raka trzustki wynosi około 6 miesięcy.

### Alternatywne technologie medyczne

Analizy wnioskodawcy przeprowadzono w porównaniu do jednej technologii alternatywnej tj. obserwacji wraz z najlepszą opieką wspomagającą.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono jedno pierwotne badanie z randomizacją – badanie III fazy **POLO** – porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania olaparybu względem placebo w leczeniu podtrzymującym u pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki i dziedziczną mutacją w genie *BRCA1/2*, którzy nie doświadczyli progresji w czasie chemioterapii pierwszej linii opartej na związkach platyny.

Badanie POLO obejmowało populację

Wyniki końcowe badania POLO dostępne były jedynie w postaci abstraktu i posteru konferencyjnego.

### Wyniki:

W badaniu POLO wykazano, że stosowanie olaparybu w ramach terapii podtrzymującej w porównaniu do placebo wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem mediany czasu do progresji lub zgonu o 3,6 miesiące (7,4 miesiące vs. 3,8 miesiące). W grupie leczonych olaparybem odnotowano istotne

statystycznie mniejsze o 47% ryzyko progresji lub zgonu niż w ramieniu placebo (HR=0,53; 95%CI: 0,35; 0,82) (ocena BICR).

Końcowa analiza danych badania POLO nie wykazała różnic znamiennej statystycznie w zakresie przeżycia całkowitego. Mediana OS była zbliżona pomiędzy grupami i wynosiła 19,0 miesięcy w ramieniu olaparybu oraz 19,2 miesięcy wśród stosujących placebo (HR=0,83; 95%CI: 0,56; 1,22).

W ramach końcowej analizy danych badania POLO odnotowano, że stosowanie olaparybu w leczeniu podtrzymującym wiązało się z wydłużeniem o 7,6 miesięcy mediany czasu przeżycia do drugiej progresji choroby lub zgonu w porównaniu do placebo (16,9 vs. 9,3 miesięcy), jednak wykazana różnica nie była istotna statystycznie (HR=0,66; 95%CI: 0,43; 1,02).

Zgodnie z niezależną oceną BICR, odpowiedź na leczenie wystąpiła u 23% pacjentów z grupy badanej oraz u około 12% chorych w ramieniu kontrolnym, ale obserwowana różnica nie osiągnęła istotności statystycznej (OR=2,30; 95%CI: 0,89; 6,76).

Wyniki analizy końcowej wykazały, że w grupie olaparybu czas od randomizacji do przerwania terapii był istotnie statystycznie o 3,7 miesięcy dłuższy względem grupy kontrolnej (7,5 vs 3,8 ;HR=0,43; 95%CI: 0,29; 0,63).

W ramach finalnej analizy wykazano również, że stosowanie olaparybu wiązało się z wydłużeniem o 3,6 miesięcy czasu do rozpoczęcia pierwszej kolejnej terapii (9,0 vs. 5,4; HR=0,44; 95%CI: 0,30; 0,67) oraz dłuższy o 5,3 miesięcy czas do rozpoczęcia drugiej kolejnej terapii w porównaniu do placebo (14,9 vs. 9,6; HR=0,61; 95%CI: 0,42; 0,89), a uzyskane różnice były istotne statystycznie.

W zakresie oceny jakości życia mediana czasu do trwałego, istotnego klinicznie pogorszenia globalnego stanu zdrowia ocenianego według EORTC QLQ-C30 była ponad 3-krotnie dłuższa w ramieniu olaparybu względem placebo i wynosiła 21,2 miesiące w grupie badanej oraz 6,0 miesięcy w grupie kontrolnej. Odnotowana różnica nie była jednak istotna statystycznie (HR=0,72; 95%CI: 0,41; 1,27).

Ponadto, odnotowano brak istotnych statystycznie różnic między grupami odnośnie adjustowanej, średniej zmiany w wyniku dla globalnego stanu zdrowia względem wartości wyjściowych - różnica zmian wyniosła -2,47 punktów. W ocenie funkcjonowania fizycznego chorych średnia punktacja również uległa poprawie wraz z czasem trwania badania: różnica zmian między grupami w funkcjonowaniu fizycznym względem wartości bazowej wyniosła -4,45 punktów na korzyść olaparybu i była statystycznie istotna. Analiza zmian punktacji w skalach określających objawy wskazała na istotne statystycznie różnice między grupami na korzyść placebo w odniesieniu do oceny nasilenia zmęczenia, nudności i wymiotów oraz utraty apetytu, przy czym tylko dla utraty apetytu raportowana różnica wyniosła 10,11 punktu, a więc była klinicznie istotna.

### **Analiza bezpieczeństwa**

Analiza bezpieczeństwa stosowania olaparybu względem placebo w badaniu POLO wykazała:

- brak istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia:
  - jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych, anemii, bólu brzucha, biegunki, wymiotów, bólu pleców oraz artralgi i o jakimkolwiek stopniu nasilenia;
- istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia:
  - zmęczenia/ astenii, nudności, zmniejszenia apetytu oraz zaparc o dowolnym stopniu nasilenia;
  - redukcji dawki i przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych wśród stosujących olaparyb należały: zmęczenie/astenia (60%) oraz nudności (45%). Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 24% pacjentów otrzymujących olaparyb i u 15% chorych stosujących placebo. Z kolei zdarzenia co najmniej 3 stopnia wystąpiły u około 50% chorych z grupy badanej oraz u około 25% pacjentów z grupy kontrolnej, a różnica ta była istotna statystycznie. W przypadku pozostałych kategorii zdarzeń nie odnotowano istotnych statystycznie różnic. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych o nasileniu co najmniej 3 stopnia w grupie olaparybu należały: anemia (11,0%) oraz zmęczenie/ astenia (5,0%).

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa**



### Wpływ na budżet płatnika publicznego

### Uwagi do zapisów programu lekowego

Patrz rozdz. 8.

### Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono łącznie sześć dokumentów – jedną rekomendację pozytywną (HAS 2020) i dwie rekomendacje negatywne (IQWiG 2021, G-BA 2021), a także trzy dokumenty, w których nie wydano rekomendacji (NICE 2021, SMC 2021, AWMSG 2021). W rekomendacji pozytywnej zwraca się uwagę, iż zalecenie wydane zostało tylko dla finansowania leku we wskazaniu tożsamym z wnioskowanym, a w populacji pacjentów kwalifikujących się do kontynuacji chemioterapii opartej na platynie nie zaleca się stosowania niniejszej technologii – preferowana jest kontynuacja chemioterapii do progresji lub nieakceptowalnej toksyczności. W rekomendacjach negatywnych zwraca się głównie uwagę na brak korzyści w zakresie przeżycia całkowitego w badaniu klinicznym. W dokumentach wydanych przez agencje NICE 2021, SMC 2021, AWMSG 2021 wskazuje się na brak możliwości wydania zalecenia dotyczącego refundowania olaparybu w leczeniu podtrzymującym w przerzutowym raku trzustki u pacjentów z mutacją BRCA po chemioterapii opartej na platynie. Jako powód podaje się brak złożenia przez podmiot odpowiedzialny odpowiedniego wniosku wycenę kosztową.

Warto zauważyć, że w żadnym z odnalezionych dokumentów nie odniesiono się do rekomendowania finansowania leku u pacjentów

## 12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 40. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami**

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Przeгляд systematyczny badań pierwotnych nie zawiera porównania z refundowanymi technologiami opcjonalnymi (§ 4. ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia).	NIE	Poruszono w rozdziale 3.6 Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę.

### **13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA**

Nie zidentyfikowano niezgodności z wytycznymi Agencji.

## 14. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

<b>Golan 2019</b>	Golan, T., Hammel, P., Reni, M., Van Cutsem, E., Macarulla, T., Hall, M. J., et al.(2019). Maintenance olaparib for germline BRCA-mutated metastatic pancreatic cancer. <i>N. Engl. J. Med.</i> 381 (4), 317–327. doi:10.1056/nejmoa1903387
<b>Golan 2021</b>	Golan T, Hammel P, Reni M et al. Overall survival from the phase 3 POLO trial: Maintenance olaparib for germline BRCA-mutated metastatic pancreatic cancer. <i>J Clin Oncol</i> 39, 2021 (suppl 3; abstr 378).
<b>Golan 2021a</b>	Golan T, Hammel P, Reni M et al. Final overall survival results from the phase 3 POLO trial: maintenance olaparib for germline BRCA-mutated metastatic pancreatic cancer. <i>Gastrointestinal Cancers Symposium</i> . 2021.
<b>Hammel 2019</b>	Hammel P, Kindler HL, Reni M et al. Health-related quality of life in patients with a germline <i>BRCA</i> mutation and metastatic pancreatic cancer receiving maintenance olaparib. <i>Annals of Oncology</i> 2019; 30(12): 1959 - 1968.
<b>Mohyuddin 2020</b>	Mohyuddin GR, Aziz M, Britt A, et al. Similar response rates and survival with PARP inhibitors for patients with solid tumors harboring somatic versus Germline BRCA mutations: a Meta-analysis and systematic review. <i>BMC Cancer</i> . 2020 Jun 3;20(1):507

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

<b>ASCO 2020</b>	Sohal DPS, Kennedy EB, Cinar P et al. Metastatic pancreatic cancer: ASCO guideline update. <i>J Clin Oncol</i> 2020; 38(27): 3217-3230
<b>AWMSG 2021</b>	Statement of Advice: <a href="https://awtc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/olaparib-lynparza4/">https://awtc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/olaparib-lynparza4/</a> [dostęp: 15.04.2022]
<b>ESMO 2015</b>	Ducreux M, Cuhna A, Caramella C et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Annals of Oncology</i> 26 (Supplement 5): v56–v68, 2015.
<b>G-BA 2021</b>	Pharmaceutical Directive: <a href="https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/580/#english">https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/580/#english</a> [dostęp: 15.04.2022]
<b>HAS 2020</b>	Opinions on drugs: <a href="https://www.has-sante.fr/jcms/p_3224943/en/lynparza-pancreas-olaparib">https://www.has-sante.fr/jcms/p_3224943/en/lynparza-pancreas-olaparib</a> [dostęp: 15.04.2022]
<b>IQWiG 2021</b>	Benefit assessment: <a href="https://www.iqwig.de/en/projects/a20-115.html">https://www.iqwig.de/en/projects/a20-115.html</a> [dostęp: 15.04.2022]
<b>NCCN 2021</b>	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Pancreatic Adenocarcinoma, Version 2.2021. <i>J Natl Compr Canc Netw</i> 2021;19(4):439–457.
<b>NICE 2021</b>	Technology appraisal <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta750">https://www.nice.org.uk/guidance/ta750</a> [dostęp: 15.04.2022]
<b>NICE 2018</b>	NICE Guidelines [NG85]. Pancreatic cancer in adults: diagnosis and management.
<b>PPC 2019</b>	Winter K, Talar-Wojnarowska R, Dąbrowski A et al. Diagnostic and therapeutic recommendations in pancreatic ductal adenocarcinoma. Recommendations of the Working Group of the Polish Pancreatic Club. <i>Gastroenterology Rev</i> 2019; 14 (1): 1-18.
<b>PTOK 2015</b>	Potemski P, Polkowski W. Nowotwory układu pokarmowego. <i>Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej</i> .
<b>SEOM 2020</b>	Gómez-España MA, Montes AF, Garcia-Carbonero R et al. SEOM clinical guidelines for pancreatic and biliary tract cancer (2020). <i>Clin Transl Oncol</i> . 2021 May;23(5):988-1000. Epub 2021 Mar 3.
<b>SMC 2021</b>	Statement of advice: <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/olaparib-lynparza-nonsub-smc2435/">https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/olaparib-lynparza-nonsub-smc2435/</a> [dostęp: 15.04.2022]

### Pozostałe publikacje

<b>ChPL Lek Lynparza</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Lynparza (data ostatniej aktualizacji 25.03.2022)
<b>EPAR 2020</b>	Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report. Lynparza. Procedure No. EMEA/H/C/003726/II/0033.28 May 2020 <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/lynparza-h-c-003726-ii-0033-epar-assessment-report-variation_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/lynparza-h-c-003726-ii-0033-epar-assessment-report-variation_en.pdf</a>

- Zhan 2020** Zhan M, Zheng H, Yang Y, He Z, Xu T, Li Q. Cost-Effectiveness Analysis of Maintenance Olaparib in Patients with Metastatic Pancreatic Cancer and a Germline BRCA1/2 Mutation Based on the POLO Trial. *Cancer Manag Res.* 2020 Dec 16;12:12919-12926. doi: 10.2147/CMAR.S283169. PMID: 33364840; PMCID: PMC7751318.
- Wu 2020** Wu B, Shi L. Cost-Effectiveness of Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* 2020 Nov 2;18(11):1528-1536. doi: 10.6004/jnccn.2020.7587. PMID: 33152708.
- Li 2021** Li N, Zheng H, Huang Y, Zheng B, Cai H and Liu M (2021) Cost-Effectiveness Analysis of Olaparib Maintenance Treatment for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *Front. Pharmacol.* 12:632818. doi: 10.3389/fphar.2021.632818
- SEER** National Cancer Institute, Surveillance, Epidemiology, and End Results, Cancer of the Pancreas (Invasive) 1975-2015, [https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975\\_2015/results\\_merged/sect\\_22\\_pancreas.pdf](https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2015/results_merged/sect_22_pancreas.pdf)
- Ilic 2016** Ilic M, Ilic I. Epidemiology of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol.* 2016 Nov 28;22(44):9694-9705. doi: 10.3748/wjg.v22.i44.9694. PMID: 27956793; PMCID: PMC5124974.
- Yu 2016** Yu J, Blackford AL, Dal Molin M, Wolfgang CL, Goggins M. Time to progression of pancreatic ductal adenocarcinoma from low-to-high tumour stages. *Gut.* 2015 Nov;64(11):1783-9. doi: 10.1136/gutjnl-2014-308653. Epub 2015 Jan 30. PMID: 25636698; PMCID: PMC4520782.;
- Garnier 2020** Garnier J, Ewald J, Marchese U, Gilabert M, Launay S, Moureau-Zabotto L, Poizat F, Giovannini M, Delpero JR, Turrini O. Outcomes of patients with initially locally advanced pancreatic adenocarcinoma who did not benefit from resection: a prospective cohort study. *BMC Cancer.* 2020 Mar 12;20(1):203. doi: 10.1186/s12885-020-6690-1. PMID: 32164564; PMCID: PMC7068994
- Golan 2020** Golan T, Kindler HL, Park JO, Reni M, Macarulla T, Hammel P, Van Cutsem E, Arnold D, Hochhauser D, McGuinness D, Locker GY, Goranova T, Schatz P, Liu YZ, Hall MJ. Geographic and Ethnic Heterogeneity of Germline BRCA1 or BRCA2 Mutation Prevalence Among Patients With Metastatic Pancreatic Cancer Screened for Entry Into the POLO Trial. *J Clin Oncol.* 2020 May 1;38(13):1442-1454. doi: 10.1200/JCO.19.01890. Epub 2020 Feb 19. PMID: 32073954;
- Hidalgo 2010** Hidalgo M. Pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 2010 Apr 29;362(17):1605-17. doi: 10.1056/NEJMra0901557. Erratum in: *N Engl J Med.* 2010 Jul 15;363(3):298. PMID: 20427809
- Onkonet** Onkonet, Rak trzustki, nowotwór złośliwy trzustki, [https://www.onkonet.pl/dp\\_npp\\_raktrzustki.php](https://www.onkonet.pl/dp_npp_raktrzustki.php)

## 15. Załączniki

- Załącznik 1. Wykaz leków refundowanych we wnioskowanym wskazaniu.
- Załącznik 2. Uzgodniony projekt programu lekowego.
- Załącznik 3. Analiza problemu decyzyjnego. Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, [redacted] gruczolakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, [redacted], Kraków, luty 2021- maj 2021;
- Załącznik 4. Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań. Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, [redacted] gruczolakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach I linii chemioterapii, [redacted] Kraków, luty 2021- maj 2021;
- Załącznik 5. Analiza ekonomiczna. Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym [redacted] gruczolakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii, [redacted] Kraków, wrzesień 2021;
- Załącznik 6. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym [redacted] gruczolakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii, [redacted] Kraków, wrzesień 2021;
- Załącznik 7. Analiza racjonalizacyjna. Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym [redacted] gruczolakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii, [redacted] Kraków, wrzesień 2021;
- Załącznik 8. Uzupełnienie do raportu HTA dla Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, [redacted] gruczolakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie Ministra Zdrowia.

## Załącznik 1

Tabela 41. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Numer GTIN lub inny identyfikujący produkt	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WD \$ [zł]
<b>B. Leki i środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne w ramach programu lekowego</b>							
<b>1032.1, Paclitaxelum albuminatum</b>							
<i>Nab-paclitaxel</i>	Abraxane, proszek do sporządzania zawiesiny do infuzji, 5 mg/ml	05909990930265	930,85	977,39	977,39	bezpłatny	0
<b>C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym</b>							
<b>1017.2, Fludarabini phosphas</b>							
<i>Fludarabini phosphas</i>	Fludara Oral, tabl. powł., 10 mg	05909991183325	1555,20	1632,96	1632,96	bezpłatny	0
<b>1006.0, Capecitabinum</b>							
<i>Capecitabinum</i>	Capecitabine Accord, tabl. powł., 150 mg	05055565707531	74,52	78,25	67,19	bezpłatny	0
<i>Capecitabinum</i>	Capecitabine Accord, tabl. powł., 300 mg	05055565709153	149,04	156,49	134,38	bezpłatny	0
<i>Capecitabinum</i>	Capecitabine Accord, tabl. powł., 500 mg	05055565707548	432,00	453,60	447,93	bezpłatny	0
<i>Capecitabinum</i>	Capecitabine Glenmark, tabl. powł., 150 mg	05909991004736	63,99	67,19	67,19	bezpłatny	0
<i>Capecitabinum</i>	Capecitabine Glenmark, tabl. powł., 500 mg	05909991004699	426,60	447,93	447,93	bezpłatny	0
<i>Capecitabinum</i>	Ecansya, tabl. powł., 150 mg	05909991011079	86,40	90,72	67,19	bezpłatny	0
<i>Capecitabinum</i>	Ecansya, tabl. powł., 500 mg	05909991011239	576,00	604,80	447,93	bezpłatny	0
<i>Capecitabinum</i>	Xeloda, tabl. powł., 500 mg	05909990893515	585,36	614,63	447,93	bezpłatny	0
<b>1005.0, Carboplatinum</b>							
<i>Carboplatinum</i>	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	05909990816194	257,04	269,89	269,89	bezpłatny	0
<i>Carboplatinum</i>	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	05909990816163	39,96	41,96	41,96	bezpłatny	0
<i>Carboplatinum</i>	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	05909990816170	102,06	107,16	107,16	bezpłatny	0
<i>Carboplatinum</i>	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	05909990816156	18,25	19,16	19,16	bezpłatny	0
<i>Carboplatinum</i>	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	05909990816187	170,64	179,17	179,17	bezpłatny	0
<i>Carboplatinum</i>	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	05909990450015	24,62	25,85	25,85	bezpłatny	0
<i>Carboplatinum</i>	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	05909990450022	45,90	48,20	48,20	bezpłatny	0
<i>Carboplatinum</i>	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	05909990450039	139,32	146,29	146,29	bezpłatny	0
<i>Carboplatinum</i>	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	05909990662753	186,84	196,18	196,18	bezpłatny	0
<i>Carboplatinum</i>	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	05909990776733	36,72	38,56	38,56	bezpłatny	0
<i>Carboplatinum</i>	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	05909990776740	104,76	110,00	110,00	bezpłatny	0
<i>Carboplatinum</i>	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	05909990776726	12,74	13,38	13,38	bezpłatny	0

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Numer GTIN lub inny identyfikujący produkt	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WD Ś [zł]
<i>Carboplatinum</i>	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	05909990851058	131,76	138,35	138,35	bezpłatny	0
<i>Carboplatinum</i>	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	05909990477425	41,90	44,00	44,00	bezpłatny	0
<i>Carboplatinum</i>	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	05909990477432	102,06	107,16	107,16	bezpłatny	0
<i>Carboplatinum</i>	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	05909990477418	24,84	26,08	26,08	bezpłatny	0
<b>1008.0, Cisplatinum</b>							
<i>Cisplatinum</i>	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	05909990958535	71,28	74,84	74,84	bezpłatny	0
<i>Cisplatinum</i>	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	05909990958481	9,03	9,48	9,48	bezpłatny	0
<i>Cisplatinum</i>	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	05909990958504	42,12	44,23	44,23	bezpłatny	0
<i>Cisplatinum</i>	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	05909990838745	6,26	6,57	6,57	bezpłatny	0
<i>Cisplatinum</i>	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	05909990894772	62,64	65,77	65,77	bezpłatny	0
<i>Cisplatinum</i>	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	05909990838769	31,32	32,89	32,89	bezpłatny	0
<b>1010.1, Cyclophosphamidum inj.</b>							
<i>Cyclophosphamidum inj.</i>	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1000 mg	05909990241019	54,96	57,71	57,71	bezpłatny	0
<i>Cyclophosphamidum inj.</i>	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	05909990240913	14,58	15,31	11,54	bezpłatny	0
<i>Cyclophosphamidum inj.</i>	Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	05909990240814	72,52	76,15	76,15	bezpłatny	0
<b>1012.0, Dacarbazinum</b>							
<i>Dacarbazinum</i>	Detimedac 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg	05909991029500	151,20	158,76	158,76	bezpłatny	0
<i>Dacarbazinum</i>	Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	05909991029807	151,20	158,76	158,76	bezpłatny	0
<i>Dacarbazinum</i>	Detimedac 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg	05909991029609	302,40	317,52	317,52	bezpłatny	0
<i>Dacarbazinum</i>	Detimedac 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	05909991029708	75,60	79,38	79,38	bezpłatny	0
<b>1014.1, Doxorubicinum</b>							
<i>Doxorubicinum</i>	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	05909990471010	10,93	11,48	11,48	bezpłatny	0
<i>Doxorubicinum</i>	Caelyx pegylated liposomal, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	05909990983018	1462,86	1536,00	1536,00	bezpłatny	0
<i>Doxorubicinum</i>	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	05909990851393	30,24	31,75	31,75	bezpłatny	0
<i>Doxorubicinum</i>	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	05909990851409	120,96	127,01	127,01	bezpłatny	0
<i>Doxorubicinum</i>	Myocet / Myocet liposomal, proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do koncentratu do sporządzania dyspersji do infuzji, 50 mg	05909990213559	3580,20	3759,21	3759,21	bezpłatny	0
<b>1016.0, Etoposidum</b>							
<i>Etoposidum</i>	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	05909990776115	20,52	21,55	21,55	bezpłatny	0



Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Numer GTIN lub inny identyfikujący produkt	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WD Ś [zł]
<i>Etoposidum</i>	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	05909990776214	41,04	43,09	43,09	bezpłatny	0
<i>Etoposidum</i>	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	05909990776313	82,08	86,18	86,18	bezpłatny	0
<i>Etoposidum</i>	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	05909990776016	12,31	12,93	12,93	bezpłatny	0
<i>Etoposidum</i>	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	05909991233297	30,13	31,64	31,64	bezpłatny	0
<i>Etoposidum</i>	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	05909991233303	60,37	63,39	63,39	bezpłatny	0
<i>Etoposidum</i>	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	05909991198121	11,88	12,47	12,47	bezpłatny	0
<b>1018.0, Fluorouracilum</b>							
<i>Fluorouracilum</i>	5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 1000 mg	05909990450633	14,57	15,30	15,20	bezpłatny	0
<i>Fluorouracilum</i>	5-Fluorouracil-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 500 mg	05909990336258	72,36	75,98	75,98	bezpłatny	0
<i>Fluorouracilum</i>	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	05909990774784	6,05	6,35	6,35	bezpłatny	0
<i>Fluorouracilum</i>	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	05909990774807	60,48	63,50	63,50	bezpłatny	0
<i>Fluorouracilum</i>	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	05909990774791	12,10	12,71	12,71	bezpłatny	0
<i>Fluorouracilum</i>	Fluorouracil medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	05909990477814	7,45	7,82	7,60	bezpłatny	0
<i>Fluorouracilum</i>	Fluorouracil medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	05909990478019	72,36	75,98	75,98	bezpłatny	0
<i>Fluorouracilum</i>	Fluorouracil medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	05909990477913	14,36	15,08	15,08	bezpłatny	0
<b>1020.0, Gemcitabinum</b>							
<i>Gemcytabinum</i>	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	05909990976089	81,00	85,05	85,05	bezpłatny	0
<i>Gemcytabinum</i>	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	05909990976096	118,80	124,74	124,74	bezpłatny	0
<i>Gemcytabinum</i>	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	05909990976072	17,82	18,71	18,71	bezpłatny	0
<i>Gemcytabinum</i>	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	05909990976102	162,00	170,10	170,10	bezpłatny	0
<i>Gemcytabinum</i>	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	05909990871032	102,60	107,73	107,73	bezpłatny	0
<i>Gemcytabinum</i>	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	05909990870998	27,00	28,35	28,35	bezpłatny	0
<i>Gemcytabinum</i>	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	05909990871049	205,20	215,46	215,46	bezpłatny	0
<b>1023.0, Ifosfamidum</b>							
<i>Ifosfamidum</i>	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	05909990241118	120,42	126,44	126,44	bezpłatny	0
<i>Ifosfamidum</i>	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	05909990241217	217,62	228,50	228,50	bezpłatny	0
<b>1025.0, Irinotecanum</b>							

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Numer GTIN lub inny identyfikujący produkt	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WD Ś [zł]
<i>Irinotecanum</i>	Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	05909990645060	1061,62	1114,70	1114,70	bezpłatny	0
<i>Irinotecanum</i>	Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	05909990645176	161,59	169,67	169,67	bezpłatny	0
<i>Irinotecanum</i>	Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	05909990645183	419,75	440,74	440,74	bezpłatny	0
<i>Irinotecanum</i>	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	05055565731345	162,00	170,10	170,10	bezpłatny	0
<i>Irinotecanum</i>	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	05055565731321	21,60	22,68	22,68	bezpłatny	0
<i>Irinotecanum</i>	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	05055565731352	270,00	283,50	283,50	bezpłatny	0
<i>Irinotecanum</i>	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	05055565731338	54,00	56,70	56,70	bezpłatny	0
<i>Irinotecanum</i>	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	05909990796946	137,16	144,02	144,02	bezpłatny	0
<i>Irinotecanum</i>	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	05909990726943	20,30	21,32	21,32	bezpłatny	0
<i>Irinotecanum</i>	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	05909990796953	216,00	226,80	226,80	bezpłatny	0
<i>Irinotecanum</i>	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	05909990726950	44,82	47,06	47,06	bezpłatny	0
<b>1026.1, analogi somatostatyny – lanreotyd</b>							
<i>Lanreotidum</i>	Somatuline Autogel, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg	05909991094614	4447,02	4669,37	4669,37	bezpłatny	0
<i>Lanreotidum</i>	Somatuline Autogel, roztwór do wstrzykiwań, 60 mg	05909991094416	2676,67	2810,50	2810,50	bezpłatny	0
<i>Lanreotidum</i>	Somatuline Autogel, roztwór do wstrzykiwań, 90 mg	05909991094515	3557,83	3735,72	3735,72	bezpłatny	0
<b>1026.0, analogi somatostatyny</b>							
<i>Octreotidum</i>	Okteva, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	05909991416461	560,76	588,80	588,80	bezpłatny	0
<i>Octreotidum</i>	Okteva, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 20 mg	05909991416485	1121,53	1177,61	1177,59	bezpłatny	0
<i>Octreotidum</i>	Okteva, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 30 mg	05909991416508	1682,28	1766,39	1766,39	bezpłatny	0
<i>Octreotidum</i>	Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań/do infuzji, 100 µg/ml	05909990042913	43,20	45,36	29,44	bezpłatny	0
<i>Octreotidum</i>	Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań/do infuzji, 50 µg/ml	05909990042715	32,40	34,02	14,72	bezpłatny	0
<i>Octreotidum</i>	Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 10 mg	05909990459711	777,60	816,48	588,80	bezpłatny	0
<i>Octreotidum</i>	Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 20 mg	05909990459612	2678,40	2812,32	1177,59	bezpłatny	0

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Numer GTIN lub inny identyfikujący produkt	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WD Ś [zł]
<i>Octreotidum</i>	Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 30 mg	05909990459513	4017,60	4218,48	1766,39	bezpłatny	0
<b>1031.0, Oxaliplatinum</b>							
<i>Oxaliplatinum</i>	Oxaliplatin Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	05909990798247	30,78	32,32	32,32	bezpłatny	0
<i>Oxaliplatinum</i>	Oxaliplatin Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	05909990798254	61,56	64,64	64,64	bezpłatny	0
<i>Oxaliplatinum</i>	Oxaliplatin Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	05909990827381	123,12	129,28	129,28	bezpłatny	0
<i>Oxaliplatinum</i>	Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	05909990796151	31,86	33,45	32,32	bezpłatny	0
<i>Oxaliplatinum</i>	Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	05909990796168	63,72	66,91	64,64	bezpłatny	0
<i>Oxaliplatinum</i>	Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	05909990827206	127,44	133,81	129,28	bezpłatny	0
<b>1041.0, Vincristinum</b>							
<i>Vincristinum</i>	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	05909990669493	24,84	26,08	26,08	bezpłatny	0
<i>Vincristinum</i>	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	05909990669523	124,20	130,41	130,41	bezpłatny	0
<b>1042.1, Vinorelbinum inj</b>							
<i>Vinorelbinum</i>	Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	05909990173617	486,86	511,20	226,80	bezpłatny	0
<i>Vinorelbinum</i>	Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	05909990173624	2434,32	2556,04	1134,00	bezpłatny	0
<i>Vinorelbinum</i>	Navelbine, kaps. miękkie, 20 mg	05909990945016	174,59	183,32	136,08	bezpłatny	0
<i>Vinorelbinum</i>	Navelbine, kaps. miękkie, 30 mg	05909990945115	261,88	274,97	204,12	bezpłatny	0
<i>Vinorelbinum</i>	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	05909990573325	216,00	226,80	226,80	bezpłatny	0
<i>Vinorelbinum</i>	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	05909990573349	1080,00	1134,00	1134,00	bezpłatny	0
<i>Vinorelbinum</i>	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	05909990668045	32,40	34,02	22,68	bezpłatny	0
<i>Vinorelbinum</i>	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	05909990668052	162,00	170,10	113,40	bezpłatny	0
<i>Vinorelbinum</i>	Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	05909991314439	21,60	22,68	22,68	bezpłatny	0
<i>Vinorelbinum</i>	Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	05909991314446	108,00	113,40	113,40	bezpłatny	0
<i>Vinorelbinum</i>	Vinorelbine Alvogen/Vinorelbine Zentiva, kaps. miękkie, 20 mg	05909991402365	129,60	136,08	136,08	bezpłatny	0
<i>Vinorelbinum</i>	Vinorelbine Alvogen/Vinorelbine Zentiva, kaps. miękkie, 30 mg	05909991402389	194,40	204,12	204,12	bezpłatny	0
<i>Vinorelbinum</i>	Vinorelbine Alvogen/Vinorelbine Zentiva, kaps. miękkie, 80 mg	05909991402402	518,40	544,32	544,32	bezpłatny	0